

# 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*

**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:

Евгении 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

## – 43. SIMPOZIJUM STREMLJENJA I NOVINE U MEDICINI

### ORGANIZACIONI ODBOR

**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

# SADRŽAJ

## MINI SIMPOZIJUM

### NEUROETIKA: IZAZOVI I PITANJA..... 1

BIOETIČKI ASPEKTI NEUROETIKE.....1

*K. Turza*

NEUROETIKA: ETIČKI PROBLEMI

U NEUROLOGIJI.....1

*E. Džoljić, V. Kostić*

NEUROETIKA U RAZVOJU LEKOVA.....1

*Z. Todorović*

DEJSTVO LEKOVA I PSIOAKTIVNIH

SUPSTANCI NA NERVNI SISTEM.....2

*D. Protić*

AFEKTIVNI POREMEĆAJI I NAJČEŠĆI

BIOETIČKI IZAZOVI.....2

*A. Damjanović*

ETIKA UPOTREBE SEROTONINA KAO

POTENCIJALNOG MORALNOG POBOLJŠIVAČA.....2

THE ETHICS OF USING SEROTONIN AS A

POTENTIAL MORAL ENHANCER.....2

*V. Rakić*

## MINI SIMPOZIJUM

### SAVREMENI PRISTUP OTKRIVANJU I LEČENJU

### UROĐENIH ATREZIJA JEDNJAKA..... 4

ATREZIJE JEDNJAKA – SAVREMENI

PRISTUP U LEČENJU.....4

*M. Lukač, S. Sinđić Antunović, D. Vujović, D. Simić, D. Stojakov*

ATREZIJE JEDNJAKA SA VELIKOM

DISTANCOM – MODALITETI LEČENJA.....4

*D. Vujović, S. Sinđić Antunović S, M. Lukač, D. Simić, D. Stojakov*

RESPIRATORNI PROBLEMI KOD

ATREZIJE JEDNJAKA.....5

*D. Simić, S. Sinđić Antunović, M. Lukač, D. Vujović, I. Budić*

KOMPLIKACIJE OPERATIVNOG LEČENJA ATREZIJE

JEDNJAKA I NJIHOVO LEČENJE.....5

*S. Sinđić Antunović, D. Vujović, M. Lukač, D. Simić, D. Stojakov*

MOGUĆNOSTI REKONSTRUKCIJE

JEDNJAKA KOD DECE.....6

*D. Stojakov, P. Sabljak, M. Bjelović, P. Peško*

## MINI SIMPOZIJUM

### AKUTNA PLUĆNA EMBOLIJA I SEKUNDARNA

### PLUĆNA HIPERTENZIJA..... 7

KLINIČKA VEROVATNOĆA I TERAPIJSKI ALGORITMI

U PLUĆNOJ EMBOLIJI ZASNOVANI NA RIZIKU.....7

*B. S. Stefanović*

EHOKARDIOGRAFIJA U PLUĆNOJ EMBOLIJI:

POUZDANA, DA LI I DOVOLJNA?.....7

*B. Vujisić Tešić, M. Petrović, G. Dragančić*

KOMPJUTERIZOVANA TOMOGRAFIJA – UVEK NA

VRHU I NOVE MOGUĆNOSTI MAGNETNE

REZONANCE U DIJAGNOSTICI PLUĆNE EMBOLIJE.....8

*R. Maksimović*

TESTIRANJE UROĐENIH TROMBOFILIJA

– KOLIKO UTIČE NA ODLUKU O TERAPIJI?.....8

*P. Miljić*

KOLIKO ZNAMO O SEKUNDARNOJ PLUĆNOJ HIPERTENZIJI?

DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI PRINCIPI.....9

*A. D. Ristić*

## MINI SIMPOZIJUM

### 90 GODINA KATEDRE ZA FIZIKALNU

### MEDICINU I REHABILITACIJU..... 10

KRATAK ISTORIJAT RAZVOJA KATEDRE

OD OSNIVANJA DO DANAS.....10

*I. Petronić Marković*

RAZVOJ I NASTAVNO – NAUČNI RAD

INSTITUTA ZA REHABILITACIJU.....10

*M. Lazović*

NAUČNO-ISTRAŽIVAČKI RAD I RAVOJ OD OSNIVANJA

KLINIKE ZA FIZIKALNU MEDICINU

I REHABILITACIJU KCS.....10

*D. Matanović*

NAUČNO-ISTRAŽIVAČKI RAD I RAZVOJ KLINIKE

ZA REHABILITACIJU„DR MIROSLAV ZOTOVIĆ“.....10

*Lj. Konstantinović*

RAZVOJ BALNEOKLIMATOLOGIJE PRI KATEDRI

FIZIKALNE MEDICINE I REHABILITACIJE.....11

*M. Čutović*

RAZVOJ I NAUČNO ISTRAŽIVAČKI RAD DEČJE

FIZIJATRIJE NA UNIVERZITETSKOJ DEČJOJ KLINICI.....11

*I. Petronić Marković*

## MINI SIMPOZIJUM

### IZAZOVI I DOSTIGNUĆA U TRETMANU

### PRETERMINSKOG POROĐAJA I U POŠTEDNOJ

### ONKOLOŠKOJ HIRURGIJI RADI OČUVANJA

### FERTILITETA..... 12

PATOFIZIOLOGIJA PRETERMINSKOG POROĐAJA.....12

*Lj. Mirković*

FAKTORI RIZIKA I PREVENCIJA

PRETERMINSKOG POROĐAJA.....12

*M. Gojnić Dugalić*

SKRINING I DIJAGNOSTIKA

PRETERMINSKOG POROĐAJA.....13

*S. Plešinac*

TERAPIJA PRETERMINSKOG POROĐAJA.....14

*O. Kontić Vučinić*

KONZERVATIVNO LEČENJE RANOG

KARCINOMA ENDOMETRIJUMA.....14

*V. Kesić*

KONZERVATIVNO LEČENJE MALIGNIH TUMORA JAJNIKA 15

*S. Kadija*

KONZERVATIVNO LEČENJE RANIH STADIJUMA

KARCINOMA GRLIČA MATERICE.....15

*A. Stefanović*

FERTILNOST NAKON LEČENJA

GINEKOLOŠKIH MALIGNITETA.....16

*K. Jeremić*

## MINI SIMPOZIJUM

### 90 GODINA KLINIKE ZA OTORINOLARINGOLOGIJU

### I MAKSILOFACIJALNU HIRURGIJU

### SAVREMENA SHVATANJA U

### MIKROHIRURGIJI UVA..... 17

RAZVOJ OTOHIRURGIJE U KLINICI ZA

OTORINOLARINGOLOGIJU I MAKSILOFACIJALNU

HIRURGIJU KLINIČKOG CENTRA SRBIJE.....17

*N. Arsović*

EAR SURGERY IN MIDDLE EAR IMPLANTS.....17

*M. Barbara*

ZNAČAJ MIKROSTRUKTURE UVA ZA

RAZVOJ OTOHIRURŠKIH PROCEDURA.....18

*D. Đerić*

VENTILACIJSKI MEHANIZMI SREDNJEG UVA

– SAVREMENI KONCEPT.....18

*S. Ješić*

MULTIDISCIPLINARNI PRISTUP

U OTOHIRURGIJI.....18

*M. Dimitrijević*

MINI SIMPOZIJUM  
90 GODINA INSTITUTA ZA FARMAKOLOGIJU,  
KLINIČKU FARMAKOLOGIJU I TOKSIKOLOGIJU  
NAJNOVIJA SAZNANJA I KONTROVERZE  
U BAZIČNOJ I KLINIČKOJ FARMAKOLOGIJU..... 20

FARMAKOLOGIJA NA MEDICINSKOM  
FAKULTETU UNIVERZITETA U BEOGRADU U XX VEKU... 20  
*Lj. Gojković Bukarica, V. Đokić*

UPOTREBA VIRUSNIH VEKTORA U  
KARDIOVASKULARNIM ISTRAŽIVANJIMA  
U FARMAKOLOGIJU..... 21  
*M. Lozić, O. Šarenac, N. Japundžić Žigon*

**IN VIVO I IN VITRO** KARAKTERIZACIJA LIGANADA  
BENZODIAZEPINSKOG MESTA VEZIVANJA GABA-A  
RECEPTORA -STATE OF THE ART ..... 21  
*D. Obradović, J. Samaržić, M. Đurić*

NOVINE U ISTRAŽIVANJU BOLA..... 22  
*S. Vučković, K. Savić Vujović, D. Srebro, M. Prostran*

NOVA SAZNANJA U FARMAKOLOGIJU  
ENDOTELNE DISFUNKCIJE ..... 22  
*M. Radenković, M. Stojanović, M. Prostran*

UČESTALOST POJEDINAČNIH NUKLEOTIDNIH  
POLIMORFIZAMA GENA PREGNANSKOG X RECEPTORA  
I SLCO1B1 GENA NA FARMAKOKINETIKU LOPINAVIRA  
KOD HIV/AIDS PACIJENATA ..... 23  
*G. Dragović Lukić, Đ. Jevtović, C. Smith, M. Youle, A. Owen, D. Back*

KLINIČKA FARMAKOLOGIJA I FARMACEUTSKA  
MEDICINA: KUDA DALJE? ..... 23  
*M. Prostran, R. Stojanović*

ULOGA KLINIČKOG FARMAKOLOGA U  
ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI PACIJENTA ..... 24  
*Z. Todorović, D. Protić, P. Stevanović, O. Drobnjak*

FARMAKOTERAPIJA RETKIH BOLESTI U SRBIJI:  
STAVOVI I INFORMISANOST NEUROLOŠKIH  
PACIJENATA..... 25  
*M. Prostran, B. Međić, N. Divac, K. Savić Vujović,  
S. Perić, V. Rakočević, D. Lavrnić*

SAVREMENI PRISTUP TERAPIJI BOLESNIKA SA HRONIČNIM  
HEPATITISOM C  
- PRILAGODJAVANJE DOZNOG REŽIMA KOD SVAKOG  
BOLESNIKA POJEDINAČNO (INDIVIDUALIZACIJA  
ILI PERSONALIZACIJA DOZIRANJA) ..... 25  
*Z. Nešić*

FARMAKOEPIDEMIOLOŠKA ANALIZA UPOTREBE  
LEKOVA PRE I POSLE TRANSPLANTACIJE BUBREGA..... 26  
*N. Divac, R. Naumović, M. Milinković, S. Jovičić Pavlović, M. Prostran*

MINI SIMPOZIJUM  
HEMATOLOGIJA U SRBIJI DANAS..... 27

ŠEZDESET GODINA RADA SEKCIJE ZA  
HEMATOLOGIJU SLD-A: ISTORIJSKI OSVRT..... 27  
*G. Janković*

AKUTNA LIMFOBLASTNA LEUKEMIJA ODRASLIH  
- SADAŠNOST I BUDUĆNOST STRATEGIJE  
I MODALITETA LEČENJA ..... 27  
*D. Tomin*

AKUTNA PROMIJELOCITNA LEUKEMIJA  
- SAVREMENI PRISTUP U DIJAGNOSTICI I LEČENJU ..... 28  
*N. Suvajdžić*

STRATEGIJA LEČENJA BOLESNIKA SA AKUTNOM  
MIJELOBLASTNOM LEUKEMIJOM- DESETOGODIŠNJE  
ISKUSTVO KLINIKE ZA HEMATOLOGIJU KCS ..... 29  
*A. Vidović*

PEDESET GODINA TROMBOFILIJE ..... 29  
*I. Elezović*

DA LI JE PRIMENA BIOLOŠKIH LEKOVA KORAK DO  
IZLEČENJA LIMFOPROLIFERATIVNIH BOLESTI? ..... 30  
*B. Mihaljević, D. Antić, M. Todorović, J. Bila, B. Anđelić, V. Đurašinović,  
A. Sretenović, M. Smiljanić, V. Vuković, J. Jeličić*

SAVREMENO LEČENJE HOČKINOVOG LIMFOMA ..... 30  
*M. Todorović, B. Anđelić, J. Bila, D. Antić, D. Stanisavljević, J. Jeličić,  
A. Sretenović, V. Đurašinović, M. Smiljanić, V. Vuković, B. Mihaljević*

MULTIPLI MIJELOM: NEKAD I SAD ..... 31  
*J. Bila, M. Todorović, D. Antić, B. Anđelić, V. Đurašinović, A. Sretenović,  
M. Smiljanić, V. Vuković, J. Jeličić, B. Mihaljević*

DA LI SE MOŽE PREDVIDETI TOK HRONIČNE  
LIMFOCITNE LEUKEMIJE?..... 32  
*D. Antić, M. Todorović, J. Bila, B. Anđelić, V. Đurašinović, A. Sretenović,  
M. Smiljanić, V. Vuković, J. Jeličić, B. Mihaljević*

PROTROMBIN „BEOGRAD“- NOVI OBLIK SNAŽNE  
UROBENE TROMBOFILIJE..... 32  
*P. Miljić, V. Đorđević*

MINI SIMPOZIJUM  
INTERVENTNE I VIDEO ENDOSKOPSKE  
PROCEDURE U LEČENJU BOLESTI  
DIGESTIVNOG TRAKTA ..... 33

ANESTEZIJA U MINIMALNO INVAZIVNOJ HIRURGIJI ..... 33  
*I. Palibrk, J. Veličković, B. Nenadić*

MINIMALNO INVAZIVNA HIRURGIJA JEDNJAKA I ŽELUCA  
- ISKUSTVO ODELJENJA ZA MINIMALNO INVAZIVNU  
HIRURGIJU GORNJEG DIGESTIVNOG TRAKTA  
KLINIKE ZA DIGESTIVNU HIRURGIJU KCS..... 33  
*M. Bjelović, B. Špica, D. Gunjić, M. Veselinović, T. Babić*

RADIOFREKVENTNA ABLACIJA PRIMARNIH  
I SEKUNDARNIH TUMORA JETRE - ISKUSTVO PRVE  
HIRURŠKE KLINIKE ..... 34  
*D. Galun, D. Mašulović, D. Basarić, M. Žuvela, A. Bogdanović, N. Bidžić,  
P. Bulajić, M. Milićević*

MINIMALNO INVAZIVNA HIRURGIJA  
HEMATOLOŠKIH OBOLJENJA SLEZINE..... 35  
*S. Matić, N. Grubor, V. Miličić, M. Petrović, D. Antić, I. Elezović*

LAPAROSKOPIJA U KOLOREKTALNOJ HIRURGIJI..... 35  
*G. Barišić, M. Popović, S. Đurđević, Z. Krivokapić*

INTERVENTNA RADIOLOGIJA U  
DIGESTIVNOJ HIRURGIJI ..... 36  
*Đ. Šaranović, A. Đurić Stefanović, D. Mašulović, D. Vasin, Ž. Marković*

INTERVENTNE ENDOSKOPSKE PROCEDURE  
U HIRURGIJI GORNJEG DIGESTIVNOG TRAKTA ..... 37  
*D. Stojakov, B. Špica, O. Skrobić, M. Bjelović, P. Peško*

MINI SIMPOZIJUM  
PROCENA RIZIKA OD PUTOVANJA AVIONOM  
KOD BOLESNIKA SA RESPIRATORNIM  
OBOLJENJIMA ..... 38

FIZIOLOGIJA DISANJA NA VELIKOJ  
NADMORSKOJ VISINI..... 38  
*V. Žugić*

KONTRAINDIKACIJE ZA PUTOVANJE AVIONOM,  
SMERNICE I MEĐUNARODNI PROPISI ..... 38  
*D. Pešut*

METODE ZA PREDVIĐANJE HIPOKSIJE ..... 39  
*Lj. Nagorni Obradović*

NADOKNADA KISEONIKA ZA VREME LETA AVIONOM..... 39  
*B. Milenković*

MINI SIMPOZIJUM  
INTERSTICIJSKE PLUĆNE PROMENE U  
RAZLIČITIM OBOLJENJIMA  
MULTIDISCIPLINARNI PRISTUP ..... 41

ŠTA PULMOLOG TREBA DA ZNA O PATOLOGIJI  
INTERSTICIJSKIH PLUĆNIH PROMENA ..... 41  
*J. Stojić*

RADIOLOŠKE OSOBENOSTI INTERSTICIJSKIH  
PLUĆNIH PROMENA U POJEDINIM OBOLJENJIMA ..... 41  
*R. Stević*

INTERSTICIJSKE PLUĆNE PROMENE IZAZVANE  
PRIMENOM LEKOVA ..... 42  
*N. Vasić*

INTERSTICIJSKE PLUĆNE PROMENE U SISTEMSKIM  
BOLESTIMA VEZIVNOG TKIVA ..... 42  
*S. Andrejević*

INTERSTICIJSKE BOLESTI PLUĆA KOD DECE ..... 43  
*P. Minić*

MINI SIMPOZIJUM  
VITAMIN D U PLUĆNIM I VANPLUĆNIM  
BOLESTIMA ..... 44

VITAMIN D - OD A DO Z ..... 44  
*M. Kantić, V. Vučinić Mihailović, D. Jovanović*

GENETIČKA KOMPONENTA STATUSA VITAMINA D: NA PUTU KA PERSONALIZOVANOJ TERAPIJI .....	44	STRUKTURNE I BIOHEMIJSKE KARAKTERISTIKE POREMEĆAJA SINAPTIČKE PLASTIČNOSTI U PSIHIJATRIJSKIM OBOLJENJIMA .....	55
<i>S. Pavlović, V. Spasovski, V. Škodrić Trifunović, V. Vučinić</i>		<i>N. Petronijević</i>	
BIOHEMIJSKE OSNOVE METABOLIČKOG DEJSTVA VITAMINA D I DEFICIJENCIJE .....	45	STRUCTURAL AND BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF SYNAPTIC PLASTICITY ALTERATIONS IN PSYCHIATRIC DISORDERS .....	56
<i>S. Jovičić, S. Ignjatović, N. Majkić Singh</i>		<i>N. Petronijević</i>	
VITAMIN D I TUBERKULOZA .....	45	MODULACIJA PUTEVA KOJI KONTROLIŠU UNUTARĆELIJSKI ENERGETSKI BALANS U TERAPIJI TUMORA I NEUROINFLAMATORNIH OBOLJENJA .....	57
<i>V. Škodrić Trifunović</i>		<i>A. Isaković</i>	
MESTO I ZNAČAJ VITAMINA D U SARKOIDOZI .....	46	MODULATION OF INTRACELLULAR ENERGY BALANCE-CONTROLLING SIGNALLING PATHWAYS IN THERAPY OF CANCER AND NEUROINFLAMMATORY DISORDERS .....	57
<i>V. Mihailović Vučinić, S. Filipović, J. Videnović Ivanov, M. Stjepanović, M. Omčikus</i>		<i>A. Isaković</i>	
VITAMIN D I MALIGNNE BOLESTI .....	46	ULOGA KINAZE AKTIVIRANE ADENOZIN MONOFOSFATOM U PROCESU NEURODEGENERACIJE U PARKINSONOVOJ BOLESTI .....	58
<i>D. Jovanović</i>		<i>I. Marković</i>	
UTICAJ NEDOSTATKA VITAMINA D NA SUBJEKTIVNE POKAZATELJE BOLESTI U SARKOIDOZI .....	46	THE ROLE OF AMP-ACTIVATED PROTEIN KINASE IN NEURODEGENERATION IN PARKINSON'S DISEASE ....	58
<i>B.S. Gvozdenović, V. Mihailović Vučinić, M. Vuković, M. Stjepanović</i>		<i>I. Marković</i>	
VITAMIN D U HOBP I ASTMI .....	47	MINI SIMPOZIJUM HIGIJENSKO – EKOLOŠKI ČINIOCI I ZDRAVLJE ..	59
<i>B. Milenković, S. Dimić Janjić</i>		GRADSKA BUKA I KRVNI PRITISAK STANOVNIŠTVA – POPULACIONE STUDIJE BEOGRADSKOG TIMA ZA BIOLOŠKE EFEKTE BUKE (BETBEN) .....	59
NEDOSTATAK VITAMINA D I AKTIVNOST SARKOIDOZE .....	47	<i>G. Belojević, K. Paunović, B. Jakovljević, V. Stojanov, V. Slepčević, J. Ilić Živojinović</i>	
<i>S. Filipović, V. Vučinić, J. Videnović, M. Stepanović, A. Jandrić, M. Omčikus, J. Mašković</i>		HIGIJENSKO-EKOLOŠKI ČINIOCI U ETIOLOGIJI RAKA MOKRAĆNE BEŠIKE – OSNOVA ZA SKRINING .....	59
SPECIFIČNOSTI SUPSTITUCIJE VITAMINA D KOD SARKOIDOZE – TERAPIJA U PREVENCIJI OSTEOPOROZE .....	48	<i>V. Radosavljević, G. Belojević</i>	
<i>J. Videnović Ivanov, V. Vučinić Mihailović, S. Ignjatović, S. Filipović</i>		UTICAJ KONCENTRACIJE MAGNEZIJUMA U VODI ZA PIĆE NA NEKE KOMPONENTE METABOLIČKOG SINDROMA KOD ZDRAVOG STANOVNIŠTVA .....	60
MINI SIMPOZIJUM 90 GODINA UNIVERZITETSKE DEČJE KLINIKE - INOVACIJE I STREMLJENJA U PEDIJATRIJSKOJ MEDICINI .....	49	<i>Z. Rašić Milutinović, G. Peruničić Peković, D. Jovanović, Z. Gluvić, Lj. Bokan, M. Čanković Kadjević</i>	
EKSTRAPERITOENALNA I EKSTRAVEZIKALNA KONTINENTNA VEZIKOSTOMIJA – BEOGRADSKO ISKUSTVO .....	49	INFLAMATORNI MARKERI I PERIFERNA ARTERIJSKA BOLEST .....	60
<i>Z.D. Krstić, Z. Smoljanić, V. Vukađinović</i>		<i>M. Maksimović, H. Vlajinac, Đ. Radak, J. Marinković, J. Jorga</i>	
TEŠKE POVREDE PENISA KOD DECE I ADOLESCENATA: OPCIJE ZA REKONSTRUKCIJU I REZULTATI .....	49	KRATKOROČNI UTICAJ BUKE NA KARDIOVASKULARNI SISTEM U EKSPERIMENTALNIM USLOVIMA .....	61
<i>M. Lj. Đorđević, M. Z. Bumbaširević, Z. Krstić, M. Bižić</i>		<i>K. Paunović</i>	
STIVEN JONSON SINDROM I TOKSIČNA EPIDERMALNA NEKROLIZA KOD DECE .....	50	POVEZANOST KONCENTRACIJE ARSENA U VODI ZA PIĆE SA RAZVITKOM DIJABETESA TIP 2 I AKUTNIM KORONARNIM SINDROMOM NA TERITORIJI OPŠTINE ZRENJANIN .....	61
<i>M. Atanasković Marković, B. Međo, M. Gavrović Jankulović, T. Čirković Veličković, D. Nikolić, B. Nestorović</i>		<i>D. D. Jovanović, K. Paunović, B. Jakovljević, D. D. Manojlović, Z. Rašić Milutinović, B. P. Dojčinović</i>	
L-FABP KAO POTENCIJALNI RANI MARKER AKUTNOG OŠTEĆENJA BUBREGA U DECE .....	50	PROCENA UNOSA NATRIJUM-HLORIDA KOD ZDRAVOG ODRASLOG STANOVNIŠTVA NA OSNOVU DVADESETČETVOROČASOVNE URINARNE EKSKEKCIJE NATRIJUMA .....	62
<i>I. Ivanišević, A. Peco Antić, I. Vuličević, Đ. Hercog, V. Milovanović, J. Kotur Stevuljević, A. Stefanović, N. Kocev</i>		<i>M. Popović</i>	
RAST DECE SA HRONIČNOM BUBREŽNOM BOLESTI: TRINAESTOGODIŠNJA STUDIJA PRAČENJA .....	51	ZDRAVSTVENI ASPEKTI LEVORUKOSTI .....	62
<i>P. Salević, P. Radović, N. Milić, R. Bogdanović, D. Paripović, A. Paripović, E. Golubović, B. Milošević, B. Mulić, A. Peco Antić</i>		<i>S. Milenković</i>	
MINI SIMPOZIJUM 50 GODINA INSTITUTA ZA MEDICINSKU I KLINIČKU BIOHEMIJU .....	52	INDEKS AUTORA .....	63
MEDICINSKA EDUKACIJA: ZAMKE U PROCESU DONOŠENJA ODLUKA .....	52	UPUTSTVO NAŠIM SARADNICIMA .....	64
<i>Lj. Stojiljković</i>		INSTRUCTIONS FOR OUR CONTRIBUTORS .....	65
MEDICAL EDUCATION: PITFALL IN DECISION – MAKING PROCESS .....	52		
<i>Lj. Stojiljković</i>			
PARAKRINI PRENOS SIGNALA IZMEĐU ČELIJA NEUROVASKULARNE JEDINICE TOKOM HIPOKSIJE / ISHEMIJE MOZGA .....	53		
<i>Z. Redžić</i>			
PARACRINE SIGNALLING IN THE NEUROVASCULAR UNIT DURING HYPOXIA .....	53		
<i>Z. Redžić</i>			
ZNAČAJ POLIMORFIZMA GLUTATION TRANSFERAZA U PODLOŽNOSTI ZA NASTANAK OBOLJENJA .....	54		
<i>T. Simić</i>			
THE IMPORTANCE OF GLUTATHIONE TRANSFERASE POLYMORPHISM IN SUSCEPTIBILITY TO DISEASE DEVELOPMENT .....	55		
<i>T. Simić</i>			



# MINI SIMPOZIJUM NEUROETIKA: IZAZOVI I PITANJA

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

## BIOETIČKI ASPEKTI NEUROETIKE

K. Turza

U ovom radu, autor najpre, izlaže glavne ideje onih filozofija morala (etika) koje su danas najuticajnije u medicinskoj etici, odnosno bioetici (deontološka, konsekvencijalistička i postmoderna, tačnije, hermeneutička etička zamisao). Zatim, podastire nekoliko primera etičkih problema sa kojima se lekari-neurolozi obično suočavaju u opštenju sa pacijentima (*ergo*, u lekar-pacijent komunikaciji), posebno kada je reč o MS, te PARKINSONOVOJ i ALCHAJMEROVOJ bolesti, te testira primenljivost i celishodnost rečenih etičkih zamisli u postizanju dobrobiti pacijenata.

Mišljenje je autora da je u datim slučajevima – i kada je reč o biomedicinskim *sensu stricto*, dakle, neurološkim efektima tretmana i kada se radi o ukupnoj koristi za pacijente – najcelishodniji hermeneutički pristup.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu  
Klinika za neurologiju, KCS

## NEUROETIKA: ETIČKI PROBLEMI U NEUROLOGIJI

E. Džoljić, V. Kostić

Neuroetika je disciplina koja kombinuje neurobiološka znanja sa humanim vrednosnim sistemom, uzimajući u obzir etičke, pravne i socijalne posledice rezultata neuronaučnih ispitivanja ili samog neuronaučnog istraživanja. Kao rezultat razvoja naučnih dostignuća i novih tehnologija sada je moguće proučavati ljudsko ponašanje i svesnost na način koji je bio nezamisliv nekoliko decenija ranije. Neuroetika se bavi eksplozivnim naprecima neuronauka i njen prioritet su humani subjekti neuronaučnih ispitivanja.

Neuroetika je nedavno modernizovano polje na raskrscima bioetike i neuronauka i poslednjih godina dobija sve veći značaj u akademskim ustanovama, medicinskim centrima i popularnim medijim. Područja delovanja neuroetike su: učešće neuronauka u predstavi o sebi, delotvornosti i odgovornosti; istraživanje novih metoda lečenja kroz razvoj kliničke prakse, primena socijalne politike koja bi društvu omogućila

nove izvore u zdravstvenom osiguranju i obrazovanju; javna predavanja i podučavanja.

Pojavljaju se nove perspektive koje upućuju na značaj kvalitetnijeg staranja za osobe obolele od neuroloških i psihijatrijskih poremećaja. Tako je nedavno istraživanje pokazalo da je najveći broj neuroetičkih izveštaja iz kliničke prakse. Zato je neophodno da se neuronaučnici i neuropsihijatri pripreme ne samo za nove informacije već za suštinske inovacije znanja koje će moderne metode dijagnostike i terapije doneti.

Sledstveno, najznačajnija predviđanja u kliničkoj praksi su: procena rizika sa relativnom izvesnošću, primer: oboljenja centralnog nervnog sistema u odsustvu kauzalnog lečenja (neuroedegenerativne bolesti); predviđanje rizika sa relativnom neizvesnošću, primer: usporen razvoj dece (sindrom poremećaja pažnje kod hiperaktivnosti-ADHD sindrom); procena rizika sa pravom neizvesnošću, primer: mogućnost oporavka od povreda mozga koje umanjuju svesnost.

Neuroetika ispituje kako se odnosimo prema socijalnim problemima bolesti, normalnosti, smrtnosti, kvalitetu i filozofiji života, zasnovanim na razumevanju moždanih mehanizama koji su u njihovoj osnovi. Sledstveno, neuroetika je integrišuća vizija koja obezbeđuje koherentni razvoj neuropsihijatrije i neuronauka.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu  
KBC Bežanijska kosa, Beograd

## NEUROETIKA U RAZVOJU LEKOVA

Z. Todorović

Neuroetika proučava etičke, pravne i društvene aspekte uticaja novih saznanja i tehnologija u oblasti neuronauka na ljudsku psihu i ponašanje. Bliže, ona se bavi rešavanjem zdravstvenih problema iz oblasti neuronauka, kliničkim ispitivanjima u neurologiji, psihijatriji, ali i drugim oblastima medicine, radom etičkih odbora, državnih organa i drugih tela u kojima se razmatra etičnost istraživanja iz domena neuronauka, radom u farmaceutskim kompanijama, zbrinjavanjem i lečenjem vulnerabilnih grupa, radom u nevladinim organizacijama (npr. udruženja pacijenata) i dr. Neuroetika je deo bioetike, ali ima i specifičnosti, pošto se bliže bavi moždanim strukturama i funkcijama koje utiču na fundamentalna pitanja kao što su slobodna

volja i moralna odgovornost (npr. eutanazija, saglasnost za donaciju organa i dr.). Kada je razvoj lekova u pitanju, neuroetika je uključena u sve faze, od otkrića leka, preko pretkliničkih do kliničkih ispitivanja. Može se govoriti o neuroetici u radu sa oglednim životinjama, primeni saznanja dobijenih na animalnim modelima na ljude, kao i procesima dobijanja saglasnosti informisanih ispitanika, uključivanjem vulnerabilnih grupa u kliničke studije i sudsko-medicinskim problemima u vezi sa razvojem lekova.

*Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

## **DEJSTVO LEKOVA I PSIHOAKTIVNIH SUPSTANCI NA NERVENI SISTEM**

*D. Protić*

U svakodnevnoj praksi, lekari razmišljaju o terapiji, propisanoj dozi, indikacijama, kontraindikacijama, neželjenim dejstvima lekova, itd. Pri tome, pacijent mora da bude u fokusu interesovanja lekara. Neophodno je da između ostalog razmišljamo o delovanje preporučene terapije i na socijalne, kognitivne, afektivne i bihevioralne aspekte ličnosti. Pojedini lekovi iako nemaju primarno dejstvo na nervni sistem ipak mogu da utiču na neurološke i psihološke funkcije čoveka. Tokom poslednjih godina, veliki značaj se daje supstancama koje dovode do poboljšanja mentalnih funkcija, kao što su pažnja, pamćenje, motivacija, inteligencija, odnosno kognicija. Stotine supstanci/lekova je ušlo u pretkliničke i kliničke studije sa ciljem razvoja leka koji će dovesti do kognitivnog poboljšanja. Lekovi koji deluju na kognitivne procese klasifikovani su, prema mehanizmu dejstva, u 19 grupa. Kratkim osvrtom na ove grupe lekova pokušaćemo da ukažemo na neophodnost sveobuhvatnog pristupa pacijentu prilikom propisivanja lekova. Na ovaj način možemo da govorimo o farmakologiji sa aspekta neuroetike i mesta koje joj pripada u savremenoj medicini i propisivačkoj praksi.

*Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu  
Klinika za psihijatriju, KCS*

## **AFEKTIVNI POREMEĆAJI I NAJČEŠĆI BIOETIČKI IZAZOVI**

*A. Damjanović*

Afektivni poremećaji predstavljaju široku grupu mentalnih poremećaja koji pogađaju oko 10-20% opšte populacije (Waraich et al, 2004, Kao et al 2011, Kessler et al 2005, Vicente et al 2006). Depresija i bipolarni poremećaj predstavljaju posebno frekventne i teške afektivne poremećaje, a za depresiju se smatra i

da predstavlja četvrti najčešći uzrok invaliditeta kod žena, a sedmi kod muškaraca (Ustun et al, 2004). Istovremeno, spektar afektivnih poremećaja posebno je vulnerabilan teren kada su u pitanju bioetičke teme posebno imajući u vidu evolutivno-adaptivni potencijal afektivnih različitosti, dijagnostiku i prevenciju, primenu farmakoterapije, slobodu odlučivanja i pravo na život/smrť tj. koncept suicida.

Sagledavanjem najznačajnijih i najfrekventnijih bioetičkih problema u okviru poremećaja raspoloženja (dijagnostika, terapija, koncept suicida) možemo reći da epizodična priroda poremećaja raspoloženja, praćena smanjenjem ili čak i gubitkom uvida u nekim stanjima, bihevioralnim izmenama koje ruše terapijsku alijansu i potrebom za suptilnim, ali ciljanim farmakoterapijskim pristupom, predstavlja jedinstven izazov u pružanju moralno i etički osnovane nege i terapije. Okretanje bazičnim etičkim principima kao vodičima u kliničkoj praksi jedini je način za pružanje kvalitetne nege zasnovane na iskrenosti, integritetu i poštovanju pacijenta i njegove autonomije.

*Centar za bioetičke studije, Institut za filozofiju i društvenu teoriju Univerziteta u Beogradu*

## **ETIKA UPOTREBE SEROTONINA KAO POTENCIJALNOG MORALNOG POBOLJŠIVAČA**

### **THE ETHICS OF USING SEROTONIN AS A POTENTIAL MORAL ENHANCER**

*V. Rakić*

I will discuss a number of arguments of why we ought to be cautious regarding the use of SSRIs as moral enhancers, taking issue with two of them:

Argument 1: We have to be skeptical about the use of SSRIs for moral enhancement, because such interventions might be nothing more than partial mental health interventions for antisocial personality disorder being masqueraded as moral enhancement.

Reply to Argument 1: Even if that is the case, SSRIs will still have a role in lowering the dangers of „ultimate harm“. If people suffering from antisocial personality disorder occupy very powerful positions, the ultimate harm is a likely outcome. Hence, although the use of SSRIs might not enhance most of us morally, it has a moral purpose that might greatly exceed the value of the treatment of an individual patient.

Argument 2: A change in motivation caused by an SSRI robbing someone of their tendency to get manifestly annoyed is not something that is necessarily be equated with moral enhancement, because palpable



moral improvement of someone's behavior has to be based on their free choice of such behavior.

Reply to Argument 2: Our very *decision* to take medication that enhances us morally can be derived from our freedom of choice. This is one of the reasons why I advocate *voluntary* moral enhancement.

# MINI SIMPOZIJUM SAVREMENI PRISTUP OTKRIVANJU I LEČENJU UROĐENIH ATREZIJA JEDNJAKA

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu  
Univerzitetska dečija klinika, Beograd  
Klinika za digestivnu hirurgiju KCS

## ATREZIJE JEDNJAKA – SAVREMENI PRISTUP U LEČENJU

M. Lukač, S. Sinđić Antunović, D. Vujović,  
D. Simić, D. Stojakov

Kongenitalna atrezija jednjaka uzrokovana je poremećajem razvoja traheozofagealnog septuma, nastankom slepo završenog proksimalnog okrajka jednjaka i distalnog koji najčešće preko fistule, komunicira sa traheobronhijalnim stablom. Posledica ovakve anomalije je preliivanje sadržaja proksimalnog jednjaka, ali i gastričnog sadržaja kroz fistulu u pluća, kada nastaju aspiraciona pneumonija, odnosno težak hemijski pneumonitis, a koji su uzrok ozbiljnom respiratornom distresu novorođenčeta, već veoma rano po rođenju.

Zbog toga je veoma važno, na osnovu tipičnih ehosonografskih znakova, posumnjati na ovu anomaliju još prenatalno ili je otkriti na samom rođenju pre ispoljavanja prvih kliničkih znakova da bi se preduzela odgovarajuća preoperativna priprema, predupredio razvoj infekcije i respiratornih komplikacija. U preoperativnom toku neophodna je i detaljna dijagnostika udruženih anomalija, koje su zastupljene u visokom procentu i imaju direktan uticaj na ishod operativnog lečenja.

Naša serija slučajeva atrezije jednjaka obuhvata ukupno 294 bolesnika lečenih od 1971–2013. godine, od kojih je 92,7% bilo sa traheozofagealnom fistulom donjeg okrajka, 5,1% bez fistule, a 0,5% sa fistulom i gornjeg i donjeg okrajka, odnosno 1,7% sa izolovanim traheozofagealnom fistulom. U 48 % slučajeva postojale su udružene anomalije, od kojih se oko 24% odnosi na urođene srčane mane, 15% na anorektalne, 12% na druge gastrointestinalne, 3,8% na VACTERL sindrom, 16,6% na skeletne, 6,6% na urogenitalne, a 3,8% na anomalije CNS-a.

Metoda izbora hirurškog lečenja je primarna anastomoza sa podvezivanjem traheozofagealne fistule kroz interkostalnu torakotomiju, ekstrapleuralnim pristupom. Operativna tehnika mora biti izuzetno delikatna, jer su mogućnosti ponavljanja hirurških intervencija na jednjaku veoma ograničene. Zbog toga

danas, ima oprečnih mišljenja o primeni minimalno invazivnog torakoskopskog pristupa u lečenju atrezije jednjaka.

Sticanjem hirurškog iskustva i razvojem mera intenzivnog lečenja preživljavanje naših pacijenata za poslednjih 10 godina iznosi 98%, što je značajan uspeh u odnosu na preživljavanje u prethodnom desetogodišnjem periodu, kada je iznosilo 80%.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu  
Univerzitetska dečija klinika, Beograd  
Klinika za digestivnu hirurgiju KCS

## ATREZIJE JEDNJAKA SA VELIKOM DISTANCOM – MODALITETI LEČENJA

D. Vujović, S. Sinđić Antunović S, M. Lukač,  
D. Simić, D. Stojakov

Atrezija jednjaka je kongenitalna, razvojna anomalija koju karakteriše anatomski diskontinuitet jednjaka. Osnovna klasifikacija obuhvata šest tipova atrezije, a najčešći tip podrazumeva postojanje fistule, koja je u stvari abnormalna komunikacija jednjaka sa traheom. Iako nefiziološka, fistula kontinuiranom trakcijom obezbeđuje adekvatan rast distalnog jednjaka, pa je kod ovog tipa atrezije uglavnom moguće kreiranje primarne anastomoze. Nasuprot njima, atrezije jednjaka bez fistule su uvek sa velikom distancom između slepih krajeva jednjaka, a često i sa potpunim nedostatkom njegovog torakalnog dela, pa kao najteža forma čine vrhunski izazov u dečijoj hirurgiji. Javljaju se u manje od 10% svih slučajeva atrezije jednjaka, a izostanak gasa u digestivnom traktu na nativnoj radiografiji novorođenčeta sa atrezijom jednjaka ukazuje na ovaj tip anomalije. Nemogućnost kreiranja primarne anastomoze razlog je višestapnoj hirurgiji, koja se sprovodi kroz duži vremenski period.

Naša serija broji 10 bolesnika sa atrezijom jednjaka velike distance, što čini oko 5,1% svih slučajeva atrezije jednjaka. Kod 7 (70%) bolesnika, inicijalno su otvorene gastrostoma i cervikalna ezofagostoma, a u drugom aktu radjena je supstitucija jednjaka: interpozicija kolona kod 4 (40%), transpozicija želuca kod 1 (10%), a reverzni gastrični tubus uradjen je kod 2 (20%) bolesnika. Odložena primarna anastomoza jednjaka uspe-

šno je urađena kod 2 (20%), a 1 (10%) bolesnik je u pripremi za istu intervenciju.

Istorijski gledano, hirurški tretman ove anomalije, tačnije njenih složenih tipova, podrazumeva razne varijante substitucije jednjaka ili elongacione procedure praćene odloženom primarnom anastomozom. Kako su se refleksi gutanja i refluks gastričnog sadržaja u distalni jednjak, pokazali najboljim stimulusima njegovog rasta, tako se odložena primarna anastomoza, nakon spontanog rasta jednjaka u trajanju od nekoliko meseci i dalje smatra najboljim rešenjem. Mnogobrojnost tehnika ukazuje na nepostojanje idealnog rešenja, ali je prezervacija sopstvenog jednjaka pacijenta, ukoliko je moguća, uvek najbolja opcija.

*Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

*Univerzitetska dečija klinika, Beograd*

*Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu*

*Klinika za dečiju hirurgiju i ortopediju KC Niš*

## **RESPIRATORNI PROBLEMI KOD ATREZIJE JEDNJAKA**

*D. Simić, S. Sindić Antunović, M. Lukač, D. Vujović, I. Budić*

Atrezija jednjaka u svim njenim modalitetima, usko je povezana sa brojnim respiratornim problemima. Da bi se sprečila aspiracija salive dete treba postaviti u lateralni položaj ili u pronaciju pod 30°. Ukoliko anomalija nije na vreme dijagnostikovana pa je dete hranjeno, dolazi do ozbiljnog oštećenja pluća usled aspiracije.

Intubacija može biti otežana prisustvom široke fistule u gornjem delu jednjaka kroz koju tubus može skliznuti u ezofagus umesto u traheju nakon prolaska između glasniha žica. Ona može biti problematična i zbog anatomskih promena uslovljenih udruženošću sa drugim anomalijama u okviru VACTERL kompleksa (vertebralni, anorekralni, kardijalni, trahealni, ezofagealni, renalni i/ili defekti na ekstremitetima).

Distenzija želuca usled prisustva fistule može dodatno ometati disanje i dovesti do atelektaze pluća. Stoga je na uvodu u anesteziju potrebno kada god je moguće izbeći ventilaciju na masku. Intubacija se izvodi tokom spontanog disanja (u budnom stanju ili po inhalacionom uvodu) ili uz kratkotrajnu, nežnu ventilaciju pozitivnim pritiskom malim volumenima. Tubus treba posebnim manevrima plasirati tako da zatvori otvor fistule (ili ponekad u bronh suprotan inciziji do ligiranja fistule) da se ne bi ventilacijom dodatno distendirao želudac. Tubus treba dobro fiksirati da se ne bi tokom intervencije povlačenjem iznad otvora fistule kompromitovala ventilacija. Širenje želuca se može prevenirati i ranom gastrostomijom te retrogradnim zatvaranjem otvora fistule kateterom sa balončićem na vrhu.

Mada ventilacija pozitivnim pritiskom može distendirati želudac, obično je uspešna jer je komplijansa pluća veća od distendiranog želuca. Poželjno je da anesteziolog bude familijaran i sa tehnikama ventilacije jednog plućnog krila.

Postoperativno je poželjna rana ekstubacija da mesto suture ne bi predugo trpelo pritisak tubusa. Međutim odvikavanje od ventilatora je često otežano respiratornim distress sindromom ukoliko je beba preoperativno hranjena. Česta je i reintubacija usled sekrecije ili traheomalacije.

U preveniranju i tretiranju respiratornih komplikacija ove anomalije neophodno je dobro poznavanje respiratorne fiziologije i anatomije ali presudna je dobra komunikacija i saradnja anesteziologa, hirurga i intenziviste.

*Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

*Univerzitetska dečija klinika, Beograd*

*Klinika za digestivnu hirurgiju KCS*

## **KOMPLIKACIJE OPERATIVNOG LEČENJA ATREZIJE JEDNJAKA I NJIHOVO LEČENJE**

*S. Sindić Antunović, D. Vujović, M. Lukač, D. Simić, D. Stojakov*

Hirurško lečenje atrezija jednjaka praćeno je brojnim komplikacijama koje se dele na rane i kasne. Popuštanje anastomoze, stenoza i rekurentna fistula, kao rane komplikacije, više su posledica lošije hirurške tehnike, neadekvatnog hirurškog materijala, nedostatka hirurškog iskustva, ali i nepovoljne anatomije. S druge strane, gastroezofagealni refluks, traheomalacija i dismotilitet, kao kasne komplikacije, više su uzrokovani kongenitalnim abnormalnostima u samom zidu jednjaka i traheje, a od značaja je i uticaj intraoperativne vagalne denervacije. Konzervativni tretman odnosno ekspektativni stav su početak lečenja svake komplikacije, a ukoliko nema adekvatnog odgovora izbor je reviziono hirurgija, čija je zahtevnost i složenost nesumnjiva, a krajnji ishod često supstitucija jednjaka.

Broj postoperativnih komplikacija u nasoj seriji bolesnika lečenih u poslednjih deset godina se odnosi na disrupciju anastomoze po tipu manjeg anastomotičnog curenja u svega 3% slučajeva, a koje je prošlo na konzervativni tretman; po tipu većeg anastomotičnog curenja u 2% slučajeva od kojih je jedna nastala posle primarne anastomoze jednjaka sa izuzetno velikom distancom, a sanirana je konzervativnim tretmanom i druga posle zamene jednjaka gastričnim tubusom, koja je rešena drugom rekonstrukcijom jednjaka. Stenoza na mestu anastomoze postojala je takođe u 3% bolesnika, što je rešeno balon dilatacijama, osim kod 1 (1%), kod koga je primenjen lokalni tretman mitomicinom C. Od kasnih komplikacija, simptomatski

gastroezofagealni refluks potvrđen je u oko 10% naših bolesnika, uspešno je tretiran medikamentozno, osim u 2 (2%) slučaja kada je rešen antirefluksnom hirurģijom. Dismotilitet jednjaka, kao i traheomalacija u manjem ili većem stepenu prate svaku atreziju jednjaka. Na sreću one su prolaznog karaktera i dobro se tolerišu uz simptomatsku terapiju.

Rezultati postignuti u lečenju atrezije jednjaka, udruženih anomalija koje je prate i komplikacija nastalih nakon hirurģskog tretmana koriste se kao parametri za procenu nivoa stručnosti hirurģskog tima i ustanove koja se bavi lečenjem dece. Multidisciplinarni pristup, iskustvo i stručnost, garancija su dobrih rezultata.

*Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu  
Klinika za digestivnu hirurģiju KCS*

## **MOGUĆNOSTI REKONSTRUKCIJE JEDNJAKA KOD DECE**

*D. Stojakov, P. Sabljak, M. Bjelović, P. Peško*

Rekonstrukcija – zamena jednjaka u dečijem uzrastu je najčešće indikovana u slučajevima „long gap“ atrezije jednjaka, nedilatabilnim korozivnim stenozama jednjaka i retko u drugim specijalnim slučajevima. Zbog kompleksnosti hirurģske procedure i specifičnosti starosne dobi pacijenata rekonstrukcija jednjaka je veliki izazov za hirurge i anesteziologe. Relativno mali broj studija analizira kasne rezultate rekonstrukcije jednjaka kod dece, te još uvek nije potvrđena superiornost ni jedne od brojnih metoda koje stoje na raspolaganju. Rekonstrukcija celog ili jednog dela jednjaka se najčešće izvodi primenom segmenata digestivnog tubusa: transpozicijom celog ili tubuliziranog (izo- i anizoperistaltičnog) želuca, kolona, ileokolona, i jejunuma. Tehnike koje prezerviraju što je moguće više nativnog (zdravog) jednjaka se smatraju poželjnim. Anastomoza jednjaka i konduita može biti formirana na vratu ili u toraksu, a rane i kasne anastomotske komplikacije nisu retkost.

U radu se analiziraju indikacije, operativna tehnika, postoperativne komplikacije, prednosti i mane pojedinih standardnih metoda rekonstrukcije jednjaka u dečijem uzrastu, kao i mogućnosti rekonstrukcije jednjaka u nekim retkim kliničkim situacijama. Dat je prikaz literaturnih podataka o rekonstrukciji jednjaka kod dece, s posebnim osvrtom na rekonstrukcije kolonom i želucem. Prikazano je višegodišnje iskustvo i praćenje pedijatrijskih pacijenata kod kojih je zbog različitih razloga urađena rekonstrukcija jednjaka u Centru za hirurģiju jednjaka Klinike za digestivnu hirurģiju KCS u periodu 1998.-2014.

Rekonstrukcija jednjaka, posebno u dečijem uzrastu gde je najčešće indikovana zbog benigne patologije jednjaka i gde se očekuje relativno normalan i neskratćen život pacijenta, predstavlja veliki izazov i odgovornost za lekare. U uslovima naše zemlje, gde pedijatrijski hirurģi nemaju prilike da steknu značajnije iskustvo u rekonstrukciji jednjaka raznim segmentima digestivnog trakta, njihova saradnja sa adultnim ezofagealnim hirurģima postaje realnost i verovatno omogućava postizanje optimalnih rezultata lečenja.

# MINI SIMPOZIJUM AKUTNA PLUĆNA EMBOLIJA I SEKUNDARNA PLUĆNA HIPERTENZIJA

Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

## KLINIČKA VEROVATNOĆA I TERAPIJSKI ALGORITMI U PLUĆNOJ EMBOLIJI ZASNOVANI NA RIZIKU

B. S. Stefanović

Venska tromboembolija (VTE) je treće najčešće kardiovaskularno oboljenje posle akutnog koronarnog sindroma i šloga. Približno jedna trećina svih bolesnika sa VTE ima simptomatsku akutnu plućnu emboliju (PE). Smrtnost od akutne PE prevazilazi 15% u prva 3 meseca od postavljanja dijagnoze i veća je od smrtnosti od akutnog infarkta miokarda. Dijagnozu PE je nekad teško postaviti i u bolničkim uslovima, zbog čega je ovo oboljenje najčešći sekundarni uzrok smrti kod hospitalizovanih pacijenata koji se može prevenirati. Takođe, akutna plućna embolija je i prvi uzrok smrti kod žena u trudnoći.

Za postavljanje dijagnoze akutne PE od velike pomoći su prethodni testovi verovatnoće koji, bodovanjem za prisustvo određenih znakova, simptoma i faktore rizika za nastanak PE, određuju da li pacijent ima malu, srednju ili veliku verovatnoću PE. Ukoliko se testom utvrdi da je verovatnoća PE mala i kombinuje sa negativnim D-dimerom, može se sa velikom pouzdanošću isključiti PE. Samo 0.5% pacijenata za koje se pretpostavlja da nemaju PE kasnije razvije nefatalnu VTE. Ipak, ukoliko pacijent ima srednju ili veliku verovatnoću za PE, prisustvo negativnog D dimera ne isključuje dijagnozu PE i zahteva primenu dodatnih dijagnostičkih metoda, kao što su ehokardiografija, radiografija pluća, multidetektorska angiografija plućne arterije (MDCT), kateterizacija srca i druge.

Terapija plućne embolije zavisi od rizika koji ona nosi po pacijenta. Kod visokorizičnih bolesnika sa niskim krvnim pritiskom i šokom, kod kojih smrt najčešće nastaje u prva 24 h, preporučuje se trombolitička terapija ili hirurška pulmonalna embolektomija. Za bolesnike sa stabilnim krvnim pritiskom i znacima disfunkcije desne komore (bolesnici intermedijernog rizika), koji imaju značajno viši mortalitet nego oni bez disfunkcije desne komore (bolesnici niskog rizika) ne preporučuje se rutinska primena trombolitičke

terapije. Mada su bolesnici intermedijernog rizika pod povećanim rizikom od smrti ili rekurentne PE i imaju korist od trombolitičke terapije, ipak, trombolitička terapija povećava rizik od intrakranijalnih krvarenja. Zbog toga je kod ovih bolesnika osnovna terapija parenteralna antikoagulantna (prednost imaju enoxaparin ili fondaparinux nad heparinom), a takođe se mogu dati i novi antikoagulantni lekovi (rivaroxaban, dabigatran, apixaban i edoxaban). Ukoliko se kod ovih bolesnika tokom vrlo brižljivog monitoring ot-kriju znaci hemodinamskog pogoršanja, indikovana je hitna reperfuziona terapija, prvenstveno trombolitička, a ukoliko postoje kontraindikacije za trombolitičku terapiju, preporučuju se hirurška embolektomija ili perkutana intervencija. Kod bolesnika sa niskim rizikom dovoljna je antikoagulantna terapija koja se može sprovoditi i kod kuće.

Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

## EHOKARDIOGRAFIJA U PLUĆNOJ EMBOIJI: POUZDANA, DA LI I DOVOLJNA?

B. Vujisić Tešić, M. Petrović, G. Draganić

Ehokardiografski pregled kod bolesnika sa suspektom plućnom embolijom (PE) pruža niz podataka o morfologiji i funkciji desne komore, desne pretkomore, vizualizaciju plućne arterije i indirektnu procenu plućne hipertenzije. Takođe, može sa sigurnošću isključiti druga hemodinamski nestabilna obolenja koja mogu imitirati plućnu emboliju, kao što je ekstenzivan infarkt miokarda, tamponada srca ili disekcija aorte.

Remodelovanje desne komore zbog opterećenja pritiskom tokom akutne embolije pluća, ehokardiografski se prikazuje njenom dilatacijom, regionalnim poremećajem kinetike slobodnog zida kao i patološkom pokretljivošću interventrikularnog septuma.

Dijastolno pomeranje septuma se objašnjava interventrikularnim gradijentom uzrokovanim RV insuficijencijom i smanjenom punjenjem leve komore, sve unutar slabo distenzibilnog perikarda. Sistolno pomeranje medjukomorskog septuma je manje jasno, jer je sistolni pritisak u desnoj komori sa nastankom PE

jos uvek ispod sistolnog pritiska leve komore, izuzev u pacijenata sa kardiogenim šokom. Medjutim, treba imati na umu da se dilatacija desne komore, može videti u nizu drugih obolenja kao što su displazija desne komore, infarkt desne komore, ruptura interventrikularnog septuma sa trikuspidnom regurgitacijom, kod bolesti pre trikuspidnog šanta, kod izolovane stenozе kao i značajnoj hipertenziji različitog uzroka, gde akutno nastala dekompenzacija može povećati kliničku sumnju na PE.

Nalaz regionalnih poremećaja kinetike slobodnog zida desne komore kod bolesnika sa normalnim arterijskim pritiskom je loš prognostički znak. Dilatirana vena cava inferior sa indeksom kolapsa ispod 40% je značajan znak povećanog pritiska u desnoj pretkomori.

Maksimalna brzina trikuspidne regurgitacije (TR) je najkorisniji metod za stratifikaciju pacijenata prema nivou sistolnog pritiska u desnoj komori, odnosno a pulmonalis. U prilog akutne plućne embolije govori brzina TR između 2,8 do 3,8mmHG kao i gradijent pritiska između DK i DP koji ne prelazi 60mmHg. Brzine iznad navedenih ukazuju na primarnu plućnu hipertenziju ili hroničnu hipertenziju neke druge etiologije.

Ehokardiografija ne igra veliku ulogu u otkrivanju suspektne PE koja nije visoko rizična. U ovim slučajevima je ehokardiografija ograničene osetljivosti (oko 60-70%), tako da negativan nalaz ne isključuje postojanje PE. Specifičnost ehokardiografije je oko 90%. Nalaz tromba u desnim srčanim šupljinama i plućnoj arteriji ide u prilog definitivnoj dijagnozi plućne embolije. Senzitivnost transezofagusne ehokardiografije u otkrivanju tromba u a pulmonalis i njenim granama je 97%.

Rutinski ehokardiografski pregled unutar šest meseci posle akutne plućne embolije može pomoći u otkrivanju perzistentne plućne hipertenzije i identifikaciji bolesnika koji imaju povećan rizik za hroničnu plućnu tromboembolijsku hipertenziju.

*Centar za radiologiju i magnetnu rezonancu,  
Klinički centar Srbije  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

## **KOMPJUTERIZOVANA TOMOGRAFIJA UVEK NA VRHU I NOVE MOGUĆNOSTI MAGNETNE REZONANCE U DIJAGNOSTICI PLUĆNE EMBOLIJE**

*R. Maksimović*

Plućna embolija nastaje zbog delimične ili potpune obustave krvi u određenoj regiji. Okluzija plućnih arterija u najtežim slučajevima može dovesti do akutnog, po život opasnog stanja, ali klinička slika može biti vrlo nespecifična ako je opstrukcija manje izražena.

Kompjuterizovana tomografija (computed tomography – CT) se koristi kao inicijalna radiološka metoda u dijagnostici plućne tromboembolije jer sa velikom pouzdanošću i prikazuje grane pulmonalne arterije do subsegmentnih grana. Patološki nalaz na radiografiji pluća i srca nalazimo u oko 70% bolesnika, iako je nalaz nespecifičan i uključuje prisustvo atelektaze, infiltrate u plućima, pleuralnog izliva i elevaciju hemidijafragme. CT angiografija je postala zlatni standard za dijagnozu plućne embolije čija je senzitivnost 74-89% i specifičnost 57-100% prema različitim podacima iz literature. CT angiografija je u dijagnostičkom smislu ekvivalentna kateterizaciji desnog srca a njena prednost je neinvazivnost, dostupnost, kratko vreme pregleda i mogućnost dijagnostike i drugih oboljenja. Dijagnostička tačnost CT angiografije povećava se brojem redova detektora koji su dostupni na multidektorskim skenerima (MDCT).

Magnetna rezonanca (MR) pluća je prvi put pokušana 1980. godine ali inicijalni rezultati nisu bili dobri zbog niskog intenziteta signala zbog niske gustine protona, artefakata zbog multiple interakcije između vazduha i tkiva, kao i artefakata zbog respiracija i srčanih kontrakcija. Novije sekvence omogućavaju znatno bolji prikaz plućnog parenhima i ostalih struktura grudnog koša, skraćuju vreme pregleda. Angiografija primenom MR (MRA) se izvodi sa visokom prostornom rezolucijom koja omogućava jasan prikaz krvnih sudova i prisustvo embolusa, kao i visoku vremensku rezoluciju kojom se prikazuje jasno perfuzija pulmonalnih krvnih sudova. Osim toga, MR je postala referentna metoda za procenu funkcije desne komore a takodje se pokazalo da će novije sekvence omogućiti procenu i drugih parametara kao što je prosečni pritisak u plućnoj arteriji i procena plućne vaskularne rezistencije.

CT i MR treba da se posmatraju kao komplementarne metode koje pružaju važne informacije u pacijenata sa plućnom embolijom a koje su od značaja u određivanju optimalnog pristupa ovim bolesnicima.

*Klinika za hematologiju, Klinički centar Srbije  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

## **TESTIRANJE UROĐENIH TROMBOFILIJA – KOLIKO UTIČE NA ODLUKU O TERAPIJI?**

*P. Miljić*

Trombofilija je termin koji označava sklonost tromboziranju i obično se ispoljava venskim trombozama u mlađoj životnoj dobi, ponavljanim trombozama ili pojavom tromboze kod više članova iste porodice. Može biti uzrokovana urođenim ili stečenim faktori-

**KOLIKO ZNAMO O SEKUNDARNOJ  
PLUĆNOJ HIPERTENZIJU? DIJAGNOSTIČKI  
I TERAPIJSKI PRINCIPI**

A. D. Ristić

ma ali u najvećem broju slučajeva klinički ispoljena sklonost tromboziranju nastaje kao rezultat njihove složene interakcije. Stečena stanja koja su udružena sa trombofilijom kao što su maligne bolesti ili primena hormonskih kontraceptiva najčešće se nazivaju stečnim protrombogenim faktorima, a biohemijski mehanizmi kojim dovode do tromboze obično su nepoznati ili kompleksni.

Nasuprot tome, uzroci urođene trombofilije su jasno definisani genetski poremećaji čije je prisustvo udruženo sa povećanim rizikom od nastanka tromboze. Za urođeni nedostatak antitrombina, proteina C, proteina S, prisustvo faktor V Leiden mutacije ili FII 20210A mutacije dokazana je nesumnjiva povezanost sa povećanom sklonošću tromboziranju. Postojanje homocistinurije i nekih formi disfibrinogenemije je takođe udruženo sa visokim rizikom od tromboze ali su to veoma retki uzroci urođene sklonosti tromboziranju. Pretpostavlja se da su povišene vrednosti FVIII ili FIX uzrokuju povećanu sklonost tromboziranju ali još uvek nije jasno da li su ovi poremećaji naslednog ili stečenog porekla. Urođena trombofilija je jedan od najvažnijih uzroka venskog tromboembolizma kod mladih odraslih osoba jer je njena zastupljenost u ovoj grupi bolesnika 20-40%. Međutim, treba istaći da se kod više od polovine osoba sa spontano nastalom venskom trombozom ne može dokazati prisustvo ni jedne poznate nasledne trombofilije pa se pretpostavlja da postoje i neprepoznati nasledni faktori koji dovode do sklonosti tromboziranju. Iako je široko rasprostranjeno, rutinsko testiranje prisustva trombofilije kod bolesnika sa trombozom nema jasan značaj jer rezultati uglavnom ne utiču na intenzitet lečenja akutne tromboze ili dužinu primene antikoagulantne terapije. Isto tako, još uvek nije jasno da li otkrivanje asimptomatskih nosilaca urođene trombofilije u trombofilnim porodicama ima značaja u primarnoj profilaksi tromboembolizma kod tih osoba. Iako rezultati velikih epidemioloških studija o značaju testiranja trombofilije nisu jedinstveni nesumnjivo je da dokazivanje postojanja trombofilnog stanja u pojedinačnim slučajevima može biti od velike praktične važnosti. Prema savremenim shvatanjima ne preporučuje se neselektivno testiranje svih bolesnika sa trombozom na prisustvo trombofilije, ali bi ono moglo biti opravdano kod određenih grupa ispitanika ili u epidemiološkim istraživanjima.

Sekundarna plućna hipertenzija je može biti posledica patofizioloških procesa koji se mogu podeliti u tri glavne kategorije: (1) povišen plućni venski pritisak (disfunkcija leve komore i/ili bolest mitralnog zalistka), (2) plućna vaskularna okluzivna bolest sa ili bez plućne bolesti parenhima (plućna embolija, hronična opstruktivna bolest pluća, sistemske bolesti vezivnog tkiva), i (3) hipoksemija (sleep-apnea sindrom). Pošto su simptomi i znaci bolesti često nespecifični (pojačano zamaranje, nedostatak vazduha, loša tolerancija napora) u diferencijalnoj dijagnozi plućne hipertenzije ehokardiografija ima veliki značaj u inicijalnom prepoznavanju disfunkcije desne komore, abnormalnosti sistolne i dijasolne funkcije leve komore i bolesti mitralnog zalistka. Ventilaciono/perfuziona scintigrafija, kao i multislajnski skener su neophodni da bi se isključila post-tromboembolijska plućna hipertenzija. Ukoliko ovi pregledi ukažu na moguću prethodnu plućnu emboliju, posle 3 meseca od poslednje epizode treba uraditi kateterizaciju desnog srca sa selektivnom angiografijom plućne cirkulacije da bi se procenile indikacije za lečenje i mogućnost za eventualnu pulmonalnu endarterektomiju. Kod inoperabilnih bolesnika ili kod onih bolesnika kod kojih se post-operativno održava SZO funkcionalna klasa IV plućne arterijske hipertenzije se mogu primeniti sve klase lekova indikovane za plućnu arterijsku hipertenziju (inhibitori fosfodiesteraze, blokatori endotelinskih receptora i prostanoidi) ali je efikasnost ove terapije manja nego u primarnoj (arterijskoj) plućnoj hipertenziji. Riociguat je prvi član nove klase lekova, rastvornih stimulatora guanilat ciklaze, indikovani za inoperabilne ili pacijente sa rezistentnom ili rekurentnom hroničnom post-tromboembolijskom plućnom hipertenzijom nakon plućne endarterektomije funkcionalne klase IV, da bi se poboljšala tolerancija napora i funkcionalna klasa. U suportivnu terapiju spadaju diuretici, oralna anti-koagulantna terapija, kiseonik i digitalis. U praćenju efekta terapije se koristi šestominutni test hodanja i spiroergometrija ali je u slučaju značajnog kliničkog pogoršanja i razmatranja promene terapija neophodna verifikacije promena u plućnoj cirkulaciji novom kateterizacijom srca.

# MINI SIMPOZIJUM

## 90 GODINA KATEDRE ZA FIZIKALNU MEDICINU I REHABILITACIJU

*Univerzitetska dečja klinika, Beograd  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

### **KRATAK ISTORIJAT RAZVOJA KATEDRE OD OSNIVANJA DO DANAS**

*I. Petronić Marković*

Redovna nastava iz Fizikalne terapije i balneologije na Medicinskom fakultetu u Beogradu počela je 1924. godine predavanjem Doc. dr Laze Nenadovića studentima IX semestra. Od 1930. godine nastava se izvodila na I Internoj klinici. Katedra za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju osnovana je 1935 godine. Nastava iz fizikalne medicine i rehabilitacije sada se izvodi u pet nastavnih baza Medicinskog fakulteta.

*Institut za rehabilitaciju, Beograd  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

### **RAZVOJ I NASTAVNO – NAUČNI RAD INSTITUTA ZA REHABILITACIJU**

*M. Lazović*

Organizacioni deo Instituta za rehabilitaciju nastavlja tradiciju Zavoda za interne bolesti i balneologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu, osnovanog 1934. godine i Zavoda za fizikalnu terapiju. Pod sadašnjim nazivom postoji od 1989. godine, integracijom Zavoda za fizikalnu medicinu Dr Aleksandar Rotović sa Zavodom za interne bolesti „Vlastimir Godić“ i Zavodom za medicinu rada i rehabilitaciju „Selters“, Mladenovac. U Institutu za rehabilitaciju u Beogradu se vrši edukacija iz oblasti kardiološke i pulmološke rehabilitacije, kao i rehabilitacije povreda i oboljenja skeletno-mišićnog sistema. Institut za rehabilitaciju je sertifikovani trening centar. Članovi su projekta ~Akutni koronarni sindrom/Ak.Prof M.Ostojić. Trenutno je u ovoj nastavnoj bazi zaposlen Akademik M. Ostojić.

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

### **NAUČNO-ISTRAŽIVAČKI RAD I RAVOJ OD OSNIVANJA KLINIKE ZA FIZIKALNU MEDICINU I REHABILITACIJU KCS**

*D. Matanović*

Klinika za rehabilitaciju Kliničkog centra Srbije postaje nastavna baza 1992 godine. U ovoj nastavnoj bazi se od tada odvija nastava iz rane rehabilitacije nakon različitih hirurških intervencija i akutnih stanja i oboljenja. Praktična nastava se takođe odvija u ambulatnom delu klinike iz oblasti primene fizikalnih agenasa, mišićnoskeletne, respiratorne rehabilitacije, i elektrodijagnostike u okviru redovne, posle diplomске i specijalističke nastave. Članovi katedre su učesnici više projekata Ministarstva nauke i tehnološkog razvoja i organizatori kontinuiranih edukacija sa međunarodnim učešćem. Trenutno je u ovoj nastavnoj bazi zaposleno tri nastavnika i pet saradnika.

*Klinika za rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotović“, Beograd  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

### **NAUČNO-ISTRAŽIVAČKI RAD I RAZVOJ KLINIKE ZA REHABILITACIJU „DR MIROSLAV ZOTOVIĆ“**

*Lj. Konstantinović*

Klinika za rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotović“ je postala nastavna baza Medicinskog fakulteta 1999 godine. U ovoj nastavnoj bazi sprovodi se teorijska i praktična nastava iz oblasti rehabilitacije postraumatskih, mišićnoskeletnih oboljenja i oštećenja, a naročito neurorehabilitacije. U naučnim projektima nastavnici ove nastavne baze saraduju sa Elektrotehničkim fakultetom i Institutom za medicinska istraživanja kao i fakultetom Tor Vergata-Rim. Takođe, učestvuju u Tempus i Kost projektima. Trenutno su u ovoj nastavnoj bazi zaposlena dva nastavnika i dva saradnika.



*Klinika za rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotović“, Beograd  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

## **RAZVOJ BALNEOKLIMATOLOGIJE PRI KATEDRI FIZIKALNE MEDICINE I REHABILITACIJE**

*M. Čutović*

Balneoklimatologija na Medicinskom fakultetu u Beogradu ima dugu tradiciju i u redovnoj nastavi predavana je u kontinuitetu od 1924. do 1974. godine. U redovnu nastavu ponovo je uvedena 1998. godine u okviru predmeta Fizikalna medicina i rehabilitacije. Katedra za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju ovu nastavu izvodi u svojim nastavnim bazama u Institutu za rehabilitaciju-Selters i Specijalnoj bolnici za rehabilitaciju Ribarska banja u okviru redovne, poslediplomske i subspecijalističke nastave.

*Univerzitetska dečja klinika, Beograd  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

## **RAZVOJ I NAUČNO ISTRAŽIVAČKI RAD DEČJE FIZIJARIJE NA UNIVERZITETSKOJ DEČJOJ KLINICI**

*I. Petronić Marković*

Univerzitetska dečja klinika je postala nastavna baza Fizikalne medicine i rehabilitacije 1980. Godine. Subspecijalizacija iz dečje fizijatrije pokrenuta je 1993. godine. Praktična i teoretska nastava, koja se odnosi na fiziorehabilitacione i dijagnostičke postupke kod različitih oboljenja i oštećenja u pedijatrijskoj populaciji, odvija se u ambulatnoj i stacionarnoj službi deljenja fizijatrije, na odeljenjima intenzivne nege, hirurgije i pedijatrije, kao i u kabinetu neurofiziologije i urokinamike. Nosioci su i članovi JUSAD studije i projekta sa Institutom za genetiku – Genetička ispitivanja spinalnog dizrafizma. Trenutno su u ovoj nastavnoj bazi zaposlena dva nastavnika.

# MINI SIMPOZIJUM

## IZAZOVI I DOSTIGNUĆA U TRETMANU PRETERMINSKOG POROĐAJA I U POŠTEDNOJ ONKOLOŠKOJ HIRURGIJI RADI OČUVANJA FERTILITETA

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu  
Klinika za ginekologiju i akušerstvo, KCS

### PATOFIZIOLOGIJA PRETERMINSKOG POROĐAJA

Lj. Mirković

Porođaj pre 37 nedelje gestacije (ng) se definiše kao pretermiski porođaj (PTP) nezavisno od telesne mase novorođenčeta. PTP se deli:

- Kasni PTP 34-36 ng
- Umereni PTP 32-34 ng
- Rani PTP pre 32 ng
- Ekstremno rani PTP pre 28 ng

Smatra se da je etiologija PTP multifaktorijalna i da su razlozi endogenog genetskog porekla kombinovani sa faktorima sredine. Termin „Pretermiski porođajni sindrom“ integriše značaj infekcije/inflamacije, prerastegnutost uterusa i vaskularni faktor na pojavu PTP. Da li je pretermiski porođaj samo porođaj pre termina?

Šta uzrokuje patološku aktivaciju? Centralni organ je placenta.

Infekcija/inflamacija su u plodovoj vodi i plodovim ovojcima prisutni kod oko 80% trudnica porođenih pre 30 ng. Put nastanka Chorioamnionitisa je najčešće ascendencijom iz donjih delova genitalnog trakta u horio-decidualni prostor, a potom i u plodovu vodu i fetus. Mikroorganizmi produkuju enzime, protease i mucinase, koji olakšavaju ascendenciju. Bakterije takođe produkuju fosfolipaze koje inciraju sintezu arahnoidalne kiseline koja je prekursor sinteze prostaglandina. Prostaglandini su značajan medijator uterine aktivnosti. Bakterije produkuju i endotoksine koji dovode do sinteze proinflatornih citokina, koji stimulišu ekspersiju enzima u sintezi prostaglandina. Mikroorganizmi takođe stimulišu sintezu matriks metaloproteinaza koje dovode do ruptore plodovih ovojaka, sazrevanja grlića i pojave kontrakcija. Potrebno je naglasiti da je inflamacija moguća i bez postojanja klinički vidljive infekcije, a da nastaje kao rezultat ćelijskog oštećenja.

Ispitivanje genskih faktori je najčešće vezvano za varijacije genske ekspresije proinflatornih proteina majke i fetusa.

Maternalni ili fetalni stres povećavaju nivo kortikotropin relizing hormona (CRH) koji povećava sintezu kortizola. Kortizol amplifikuje sintezu CRH-a i pospešuje produkciju prostaglandina.

Decidulano krvarenje kao treći patofiziološki put nastaje iz različitih razloga: infekcija, stres, pušenje, preeklampsija, maternalna trauma, hronična hipertenzija, upotreba kokaina. Trombin aktivira koagulaciju, sintezu proteaza koje dovode sazrevanje grlića materice i ruptore plodovih ovojaka i ima uterotoničko dejstvo.

Prerastegnutos uterusa multifetalnim trudnoćama ili polihidramnionom imaju za posledicu stimulaciju produkcije citokina i prostaglandina odgovornih za inicijaciju PTP.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu  
Klinika za ginekologiju i akušerstvo, KCS

### FAKTORI RIZIKA I PREVENCIJA PRETERMINSKOG POROĐAJA

M. Gojnić Dugalić

Prevremeni porođaj se smatra multifaktorskim, kompleksnim poremećajem, sa patofiziološkim mehanizmima, pokrenutim genetskim i činiocima okruženja. Činjenica da 'prevremeni porođaj' nazivamo **sindromom**, ukazuje da je rezultat mnogobrojnih uzroka, uključujući: infekciju, inflamaciju, distenziju uterusa, vaskularne, imunološke, genetske faktore, maternalne, paternalne, kao i embrionalne i fetalne intereakcije.

Načini prevencije, počivaju u otkrivanju osnovnog uzroka, stabilizovanju organizma kao celine, multidisciplinarnosti, uz individualni pristup pacijentu. U kliničkoj praksi, uz lečenje infekcije, praćenje svega navedenog, postizanju homeostaze organizma, primenjuju se mere prevencije, primena umerenih progesteronskih supstitucija, lečenje infekcije, sprečavanje inflamacije, oksidativnog stresa, kao i primena

serklaža i artifičijalne maturacije, u cilju postizanja smanjenog morbiditeta i majki i neonatusa.

Riziko faktori, didaktički sumirani:

- Maternalni: anatomske varijacije genitalnih organa, miomi; latentne, hronične, akutne infekcije: genitourinarne, peridontalne; hronična obolenja: dijabetes, poremećaji štitnjače; nefropatije; astma; imunološka; reumatološka obolenja; kardiovaskularna; neurološka; gastrointestinalna, divertikuloze, inflamacije; prethodne maligne bolesti; stanja remisije hroničnih obolenja pod dugogodišnjim terapijama; genetske predispozicije-porodična pozitivna anamneza; pozitivna lična anamneza, genetske predispozicije, maternalna sklonost produkciji TNF kod homozigotnosti na TNF2 alel; nosioci IL6 alela u crnoj populaciji-sklonost bakterijskoj vaginozi; Paternalni genom, pokazuje sklonost ka prevremenom porođaju i kod višerotki kada je promenjen partner, potrebe za doseganjem imunološke tolerancije majke; socijalno epidemiološki faktori, konzumiranje duvana, alkohola, narkotika; hormonalne varijacije; trudnoće nastale vantelesnom oplodnjom; multifetalne trudnoće; cervikalni faktor, inkompetentnost grlića, stanja nakon hirurških intervencija, kalgranulin, aneKS, S 100 vezujući globulin, fetalni fibronektin-ekstracelularni glikoprotein-adhezivna supstanca-tkivni lepak; biohemijski efekti: Estriol, Citokini, IL1, 6, 8, TNF alfa, Matriks metaloproteinaze MMPs, Relaksin
- Fetalni: genetski faktori; multifetalne trudnoće; fetalni stress, produkcija prostaglandina; fetalni genom; genetski polimorfizam, posebno TNF alfa, IL6, IL4.
- Placentalni: anatomske varijacije, površina i poremećaji nidacije, decidualna hemoragija-stvaranje trombina, produkcija proteaza; protein vezan za fosforilisani faktor rasta sličan insulinu Ph-IGFBP-1; uteroplacentacirkulacija; Endokanabinoidi, endokanabinoid, ekspresija enzima u njihovom metabolizmu; PAPP, Tirozin kinaza (sFlt1), solubilni endoglobulin (sEng), placentalni hormon rasta (PlGF)
- Količina plodove vode, polihidramnion;
- Kvalitet plodovih ovojnica

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu  
Klinika za ginekologiju i akušerstvo, KCS

## SKRINING I DIJAGNOSTIKA PRETERMINSKOG POROĐAJA

S. Plešćinac

Prevremeni porođaj podrazumeva rođenje deteta pre 37. nedelje gestacijske starosti. Uzrok prevremenog porođaja je u mnogim situacijama neuhvatljiv i nepoznat. Mnogi faktori mogu biti povezani s njim, kao što su infekcije, naporan rad, višeploidne trudnoće, prethodni prevremeni porođaj, anomalije materice, polihidramnion i druge, a posledica je povećanje neonatalnog mortaliteta i morbiditeta.

Dijagnoza i terapija prevremenog porođaja i danas predstavljaju izazov za perinatalnu medicinu, jer je njegov tok i progresija neizvestan i nedovoljno proučen. Polazeći od starih kriterijuma 40-70% dijagnoza prevremenog porođaja se neadekvatno postavi.

Simptomi koji prate prevremeni porođaj su nelagodnost u maloj karlici, grčevi, pojačan vaginalni sekret, bol u leđima i materične kontrakcije, koje su prisutne najmanje 6 puta u toku jednoga sata. Obavezno prisutni znak predstavlja i skraćivanje grlića od najmanje 20 % i ili dilatacija od 3 i više cm. Krvarenje ili oticanje plodove vode takođe su sigurni znaci prevremenog porođaja.

Odnedavno, pokušaji da se identifikuju žene s visokim rizikom od prevremenog porođaja fokusirali su se na korišćenje bioloških i biohemijskih markera, uključujući estradiol, prolaktin u vaginalnom sekretu, fibronektin i druge proteine i neproteinske hormone. Tokom normalne trudnoće fetalni fibronektin se obično nalazi u grliću materice i vagini do 16-20. nedelje gestacije. Retko se može naći u kasnijoj trudnoći. Istraživači su otkrili da je prisustvo fetalnog fibronektina u cervicovaginalom sekretu na nivou većem od 50ng/mL između 21. do 37. nedelje trudnoće, povezano sa povećanim rizikom od prevremenog porođaja.

Radi povećanja preciznosti u postavljanju dijagnoze uvedena je i cervikometrija. Cervikometrija se izvodi vaginalnim ultrasonografskim pregledom, kojim se meri dužina grlića. Ukoliko je grlić kraći od 30 mm postoji povećan rizik od prevremenog porođaja. U slučaju da su oba testa pozitivna rizik raste za 26% u sledećih 48h. Ukoliko je jedan od njih pozitivan raste za 7%. Oba testa smanjuju lažno pozitivne rezultate, te nepotrebnu primenu kortikosteroida ili tokolitičke terapije.

**TERAPIJA PRETERMINSKOG POROĐAJA**

O. Kontić Vučinić

Osnovni značaj pretermanskog porođaja (PTP) leži u njegovoj glavnoj posledici – prematuritetu, koji i danas predstavlja vodeći uzrok neonatalnih smrti i hendikepa. Stoga, primena tokolitičke terapije u cilju odlaganja PTP predstavlja važnu intervenciju u perinatologiji. Iako do danas nije dokazano da tokolitički agensi popravljaju neonatalni ishod, oni su efikasni u smislu dovoljno dugog odlaganja PTP, koje obezbeđuje uslove za maternalnu administraciju antenatalnih kortikosteroida i/ili transport u tercijernu ustanovu sa jedinicom neonatalne intenzivne nege. Kako je dokazano da antenatalni kortikosteroidi redukuju morbiditet i mortalitet u pretermalnih neonatusa, tokolitička terapija može imati značajnu ulogu u poboljšanju perinatalnih ishoda vezanih za PTP.

Suplementacija progesteronom danas je standard perinataloške prevencije PTP. Kako su, međutim, uterusne kontrakcije najčešće prepoznati prethodnik PTP, zaustavljanje kontrakcija je decenijama bilo fokus terapijskog pristupa. Ova strategija se bazira na naivnoj pretpostavci da klinički evidentne kontrakcije odgovaraju inicijaciji procesa porođaja; uspešna inhibicija kontrakcija trebalo bi dakle da prevenira porođaj. Upravo zbog toga, tokoliza je i danas prvo terapijsko oruđe u tretmanu pretećeg PTP. Prethodnih decenija u svrhe tokolize su korišćene različite klase medikamenata: beta mimetici, magnezijum sulfat, inhibitori prostaglandina, nitrati, blokatori kalcijumovih kanala, antagonisti oksitocinskih receptora. Svaka od ovih grupa lekova ima svoje jedinstvene mehanizme delovanja, doze i puteva davanja, profile bezbednosti i neželjene efekte na majku i fetus. Savršen tokolitik, koji je 100% efikasan i isto tako bezbedan, još uvek ne postoji. Pretermanski porođaj je kompleksno stanje, sa multiplim terapijskim opcijama, za koje u savremenoj literaturi nema dovoljno podataka o njihovom direktnom međusobnom poređenju. Nekoliko Cochrane studija bavilo se komparacijom efikasnosti individualnih tokolitika sa placebo, uz mnoštvo studija veoma različitog kvaliteta, koje porede dve klase tokolitika. Međutim, u odsustvu visoko kvalitetnog randomiziranog kontrolisanog istraživanja koje bi porredilo sve dostupne tokolitičke terapije i dalje ostaje nejasno koja je od njih najefikasnija i najbezbednija u odlaganju PTP.

**KONZERVATIVNO LEČENJE RANOG KARCINOMA ENDOMETRIJUMA**

V. Kesić

Standardni postupak kod karcinoma endometriju- ma (EC) je klasična histerektomija. Kod mladih pa- cijentkinja, koje imaju izraženu želju za očuvanjem fertiliteta, u toku poslednje decenije počeo je da se primenjuje konzervativni pristup lečenju.

Konzervativno lečenje je moguće kod pacijentkinja koje imaju izraženu želju za trudnoćom i to samo u stadijumu i dobro diferentovanog endometrioidnog karcinoma endometriju- ma. Ne postoje na naučnim dokazima zasnovani jasni stavovi o vrstama i trajanju konzervativnog lečenja EC, jer se sva dosadašnja isku- stva zasnivaju na studijama sa malim brojem slučajeva ili na prikazima pojedinačnih slučajeva.

Najčešće primenjivana terapija bila je progestini- ma (200-800 mg dnevno Medroksiprogesteron ace- tat-MPA *Provera* ili 40-160 mg dnevno Megestrol acetata-MA *Megace*). Najveći sistematski pregled tera- pije progestinima koji je obuhvatio 45 studija, sa 280 pacijentkinja sa EC, praćenih 39 meseci, pokazao je inicijalnu regresiju u 74,6% slučajeva, povratak bolesti posle početne regresije u 35,4%, a perzistenciju ili pro- gresiju u 25,4%. Kompletna remisiju postignuta je u 48,2% slučajeva. Iz 38 studija koje su pružile podatke o trudnoćama, u 34,8% lečenih pacijentkinja ostvarene su trudnoće.

Alternativne opcije su Tamoxifen kao dodatak progestinskoj terapiji, GnRHa, Inhibitori aromataze i intrauterini progestini (Levonorgestrel intrauterini uložak-IUD).

Trajanje hormonske terapije treba da bude najma- nje 6 meseci, a prilikom sistemske primene gestagena za optimalne efekte je potrebno bar 9 meseci. Kon- trolni pregled endometriju- ma (eksplorativnom kire- tažom) se radi na svakih 3 do 6 meseci. Tokom ovog lečenja može se desiti da izostane odgovor na terapiju i da dođe do progresije bolesti. Posle postignute remisije, ne ostanu sve pacijentkinje u drugom stanju. Vantelesno oplođenje je poželjno, jer ima bolji ishod i skraćuje vreme do postizanja eventualne trudnoće. Postoji rizik od postojanja sihnronog kancera jajnika koji ne treba zanemariti.

Konzervativno lečenje progestinima nije standard- na terapija karcinoma endometriju- ma i ona se može primeniti samo u strogo odabranim slučajevima, po- sle detaljnog razgovora sa pacijentkinjom i uz njenu punu saglasnost.

**KONZERVATIVNO LEČENJE MALIGNIH  
TUMORA JAJNIKA**

S. Kadija

Sve je više pacijentkinja koje, nakon što završe proces lečenja neoplastične bolesti, imaju želju da ostvare reproduktivnu funkciju. U ginekološkoj onkologiji optimalna radikalnost i citoredukcija, kao osnovni principi lečenja malignih oboljenja, direktno su suprotstavljeni očuvanju fertilitnosti. Izgledi su unekoliko promenjeni i razvojem asistiranih reproduktivnih tehnologija u širem smislu.

Konzervativni tretman karcinoma jajnika podrazumeva očuvanje fertilitnosti bez kompromitovanja ishoda lečenja osnovnog malignog oboljenja. Iako je očuvanje reproduktivne funkcije u ginekološkoj onkologiji pre svega hirurški izazov, ne treba gubiti iz vida činjenicu da fertilitnost može biti ugrožena i hemioterapijom ili zračenjem. Takođe, postoje studije koje ističu da svest o očuvanju fertilitnosti pozitivno utiče na ukupni ishod lečenja pacijentkinja, ne samo od ginekoloških maligniteta.

Opšte pravilo je da se očuvanje fertilitnosti može razmatrati samo u slučajevima ranog stadijuma tumora niskog gradusa (dobro difrentovanog). U slučajevima karcinoma jajnika, preduslovi za očuvanje fertilitnosti su sledeći: mlada pacijentkinja niskog pariteta, pravilno i precizno stadiranje bolesti, bolest u stadijumu IA, odsustvo ascitesa, citološki gradus 1 tumora, da postoji mogućnost za rigoroznu kontrolu i da je pacijentkinja spremna da snosi određeni rizik. Ukoliko su ispunjeni svi navedeni uslovi, tada se hirurški tretman karcinoma jajnika zasniva na otvorenoj ili laparoskopskoj adnektomiji/ooforektomiji, biopsiji drugog jajnika, biopsiji omentuma, biopsiji peritoneuma, limfonodektomiji i citološkoj analizi ispirka trbušne duplje. Praćenje pacijentkinja nakon toga mora biti rigorozno, zasniva se na ultrazvučnim, CT/MR pregledima i određivanju serumskih nivoa tumorskih markera, a dinamika pregleda zavisi od tipa tumora. Forma karcinoma jajnika koja najčešće dozvoljava očuvanje reproduktivne funkcije je atipično-proliferišući (eng. „border-line“).

Najvažniji prognostički faktor je citološki gradus tumora (G1 tumori imaju najbolju prognozu i samim tim su najbolji kandidati za konzervativni tretman). Pacijentkinje kod kojih je bolest otkrivena u IA stadijumu G1 karcinoma ne zahtevaju adjuvantnu hemioterapiju. U onim slučajevima gde je adjuvantna hemioterapija neophodna nakon inicijalne poštedne hirurgije, pacijentkinjama su na raspolaganju krioprezervacija i različite tehnike asistirane reprodukcije.

**KONZERVATIVNO LEČENJE RANIH  
STADIJUMA KARCINOMA GRLIĆA  
MATERICE**

A. Stefanović

Očuvanje fertilitnosti nakon lečenja ranih stadijuma karcinoma grlića koji je po učestalosti drugi maligni tumor kod žena, podrazumeva primenu poštedne ginekološke operacije- radikalne trahelektomije.

Ovom operacijom odstranjuju se grlić materice, parametrija, gornja trećina vagine, kao i pelvični limfni čvorovi. Tokom operacije limfni čvorovi i resecirani deo grlić se šalju na biopsiju ex tempore, na osnovu čega se određuje dalji smer operacije. Ukoliko su žlezde negativne, a resekcione ivice čiste, operacija se nastavlja stvaranjem reanastomoze tela uterusa sa vaginom. U slučaju nalaza pozitivnih žlezda, operacija se nastavlja po principu radikalne histerektomije sa obostranom adnektomijom.

Indikaciono područje za ovu poštednu operaciju su: pacijentkinje starosne dobi <40 godina sa negativnim limfnim čvorovima uz odsustvo metastaza sa karcinom grlića st. Ia1 sa LVI, st. IA2, st. Ib1 sa veličinom tumora manjom od 2cm, odnosno manjom od 3 cm ukoliko je egzofitičnog rasta uz adekvatnu dužinu grlića materice (<2cm), histološki skvamocelularni, ređe adenokarcinom, sa ograničenim endocervikalnim širenjem (koloposkopski) pod uslovom da su intraoperativno negativni limfni čvorovi, ako postoji odsustvo metastaza, kao i da su resekcione ivice grlića bez prisustva tumora.

Kontraindikacijom se ipak smatra patohistološki dokazan neuroendokrini tumor grlića, kao i sarkomatoidna kompetna u tumoru grlića ili samo sarkom grlića.

Preoperativna priprema za ovaku operaciju, zahteva evaluaciju magnetnom rezonancom parametrija, ali i veličinu tumora na grliću.

Hirurški pristup radikalnoj trahelektomiji može biti abdominalni i vaginalni, a moguća je i laparoskopski asistirana radikalna vaginalna trahelektomija sa pelvičnom limfonodektomijom.

Onkološki ishod se ne razlikuje od ishoda kod standardne procedure radikalne histerektomije. Praćenjem jedne od najvećih studija urađenih u svetu, koje su pratile reproduktivnu sposobnost žena nakon ove operacije, primećeno je da skoro kod polovine žena koje su želele trudnoću, većina njih je i uspela da ostane u drugom stanju. Učestalost pobačaja u ranoj trudnoći je bila slična kao i u opštoj populaciji trudnica, ali je učestalost prevremenih porođaja kao i pobačaja u kasnijoj gestaciji bila značajnije veća.

## FERTILNOST NAKON LEČENJA GINEKOLOŠKIH MALIGNITETA

K. Jeremić

Fertilnost nakon lečenja ginekoloških maligniteta je smanjena, a u kojoj meri zavisi od godina pacijentkinje, njenog hormonskog statusa pre početka terapije i ovarijalne rezerve, ali i od načina njenog lečenja (radioterapija i hemioterapija, doze i vrsta hemioterapije). U kojoj meri će gonade biti oštećeni hemio- ili radioterapijom zavisi od vrste agensa, dužine lečenja i trajanja terapije. Hemioterapeutici pokazuju različit stepen gonadotoksičnosti, oštećujući oocite, ali i ćelije granulose. Velikim stepenom citotoksičnosti odlikuje se ciklofosamid, za razliku od cisplatine i acitaksela koji imaju slabije dejstvo na gonade.

Ipak u manjoj ili većoj meri onkološko lečenje ostavlja za sobom subfertilnost.

Generalno gledano, stopa trudnoće nakon lečenja ginekoloških maligniteta je smanjena za 40%, posebno nakon lečenja ovarijalnog maligniteta. Zabeležena najniža stopa trudnoće je kod žena lečenih od karcinoma dojke (manja za 70%), što se tumači većom gonadotoksičnošću izvesnih hemioterapeutika, dok je najveća stopa trudnoća viđena kod žena lečenih od karcinoma tireoide i melanoma.

U cilju skraćivanja vremena do postizanja trudnoće, i često posledične subfertilnosti nakon onkološke terapije, mnogi autori se slažu da je upotreba metoda asistirane reprodukcije sve više potrebna.

Planiranje trudnoće nakon lečenja malignog tumora zahteva multidisciplinarni pristup, gde je osim hematologa-onkologa, potrebno prisustvo reproduktivnog endokrinologa i perinatologa, medikalnog onkologa.

Imajući u vidu mogućnost pojave subkliničkih metastaza, kao i prestanka remisije bolesti, trudnoća se preporučuje nakon dvogodišnjeg praćenja od završetka terapije.

Takođe nije dokazano da izmenjen hormonski status u trudnoći reaktivira tumor i nepovoljno utiče na preživljavanje, čak i kod žena koje su imale estrogen zavisne tumore kao kod karcinom dojke.

Danas je sve više u primeni prezervacija fertiliteta pre onkološke terapije, različitim metodama kao što su krioprezervacija embriona, oocita ili tkiva jajnika. U ovim slučajevima, ovarijalna stimulacija ide pre primene hemioterapije. Jedna od metoda očuvanja fertiliteta je i konkomitantna upotreba GnRh agonista tokom hemioterapije, koja je pokazala brži povratak menstruacionog ciklusa nakon završetka terapije.

# MINI SIMPOZIJUM

## 90 GODINA KLINIKE ZA OTORINOLARINGOLOGIJU I MAKSILOFACIJALNU HIRURGIJU

### SAVREMENA SHVATANJA U MIKROHIRURGIJI UVA

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu  
Klinika za otorinolarinologiju i maksilofacijalnu hirurgiju, KCS

#### RAZVOJ OTOHIRURGIJE U KLINICI ZA OTORINOLARINGOLOGIJU I MAKSILOFACIJALNU HIRURGIJU KLINIČKOG CENTRA SRBIJE

N. Arsović

U Klinici za otorinolarinologiju i maksilofacijalnu hirurgiju, tradicionalno su praćeni savremeni trendovi u razvoju otohirurgije. Moderna mikrohirurgija uva pocine da se razvija pedesetih godina dvadesetog veka, od upotrebe mikroskopa pri izvodjenu hirurških intervencija. Razvoj ove delikatne hirurške grane obuhvatio je više aspekata, kao sto su: precizno poznavanje mikrostrukture uva, bazirano na proučavanjima fine morfologije temporalne kosti, sticanje novih saznanja o oboljenjima uva i temporalne kosti, usavršavanje i uvodjenje novih hirurških metoda, primenu savrmenog koncepta o funkcionalnim mehanizimima slusne i vestibularne funkcije. Uvodjenjem inovacija na polju otohirurgije ucinjen je napredak u lecenju razlicitih oboljenja uva i temporalne kosti, u sprecavanju pojave mnogih komplikacija kao i postizanju boljih funkcionalnih rezultata. Tokom godina, mikrohirurške operacije, (timpanoplastika, stapeditomija, kohlearna implanatacija), prolazile su kroz razlicite faze razvoja, koje se odnose na: izbor operativnog pristupa, modifikacije hirurških procedura, upotrebu materijala za rekonstrukciju i primenu raznih tipova implantata. Pored toga, tehnoloski napredak na polju dijagnostike omogucio je preciziranje indikacija i siru primenu hirurškog lecenja naglucivosti i glucioće. U poslednjih deset godina, hirurgija glucioće u Klinici oznacena je uvodjenjem i usavršavanjem metoda kohlearne implantacije i primenu drugih tipova implantata. Primena programa kohlearne implantacije, slozenog i višestruko zahtevanog, u stručnom, dijagnostičkom, hirurškom, opštem medicinskom i društvenom smislu, postignuti su uspesi na polju lečenja naglucivih i glucivih osoba.

ENT Clinic University Hospital, Sant Andrea, Rome, Italy

#### EAR SURGERY IN MIDDLE EAR IMPLANTS

M. Barbara

Since nearly more than a decade ago, active middle ear implants have been recommended as an alternative means of rehabilitation in selected cases of hearing loss. It has been natural, for most of the Otolitics Centers, and especially those with a Cochlear Implant Programme, to be involved in this new otosurgical field for dealing regularly with hearing-impaired subjects with or without a middle ear diseases. At present, different devices are available for conductive/mixed hearing loss (Vibrant Soundbridge, Middle Ear Transducer, Carina) and sensorineural hearing loss (RetroX, Maxum, Vibrant Soundbridge, MET and Carina). Apart from the Retrox that encompasses an external approach to piercing the cartilaginous portion of the external ear canal, other devices will need an otosurgical approach that in some way reproduces some or multiple steps in common with surgeries like exploratory tympanotomy, atticotomy, mastoidectomy and posterior tympanotomy. However, these specific ear surgery steps are taken with some modifications that are necessary for meeting the needs of the specific implanted device. Additionally, ear surgeons need to become confident with the use of materials that are not a part of routine training, such as screws, screwdrivers, cements, etc., and, often, with clinical engineers who provide help in the operating room by monitoring the surgical steps and assessing device assemblage in the final phase of surgery. A specific training is also planned although, in general, manufacturers rarely oblige surgeons to acquire a specific accreditation for implanting any device. Surgery of middle ear implants requires a well-trained and experienced ear surgeon who needs, however, to negotiate some of the acclaimed surgical steps when the placement of a specific device requires it.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu  
Klinika za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju, KCS

## ZNAČAJ MIKROSTRUKTURE UVA ZA RAZVOJ OTOHIRURŠKIH PROCEDURA

D. Đerić

Savremena otahirurgija uva bazirana je na preciznom poznavanju morfoloških karakteristika uva (varijacija i odnosa), kao i pojave anomalija ove regije. Cilj rada je da se prikažu rezultati naših istraživanja na temporalnim kostima i da se ukaže na njihov klinički i hirurški značaj. Morfološke studije, putem različitih metoda, vršene su na većoj seriji temporalnih kostiju (preko 1000), tokom više godina. U složenoj morfološkoj strukturi srednjeg uva precizirani su brojne varijacije i odnosi, opisane retke strukture i pojava izuzetnih anomalija. Naročita pažnja posvećena je proučavanju hirurški bitnih struktura i predela kao sto su: facijalni živac, veliki krvni sudovi (bulbus v.jugularis, a.carotis interna), delovi kavuma timpani (fossula fenestae vestibule, fossula fenestrae choline), regija atika, mastoidnog nastavka i pneumatski sistem temporalne kosti. Rezultati ovih istraživanja, publikovani u brojnim radovima, našli su primenu pri razvoju otahirurških metoda (timpanoplastika, stapedotomija, kohlearna implanatacija, hirurgija baze lobanje). Savremen koncept mikrohirurškog lečenja nagluposti, pored ostalog, podrazumeva primenu minimalno invazivnog mikrohirurškog pristupa kod različitih procedura. Izbor, primena i modifikacija najnovijih otahirurških metoda zavisi i od mikrostruktura uva. Pored toga, rezultati morfoloških istraživanja temporalne kosti uticali su na razvoj i usavršavanje metoda otoendoskopije i radiološke dijagnostike (CT, MR), metoda koje su doprinele efikasnijoj i preciznijoj dijagnostici i lečenju oboljenja uva.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu  
Klinika za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju, KCS

## VENTILACIJSKI MEHANIZMI SREDNJEG UVA – SAVREMENI KONCEPT

S. Ješić

Adekvatna aeracija srednjeg uva je uslov očuvanja morfološke strukture i funkcije prenosnog aparata. Aeraciju obezbeđuje Eustahijeva tuba, sluznica srednjeg uva i pneumatski sistem mastoidnog nastavka pojedinačnim i sinergičnim delovanjem. E tuba je složen neuromasični-kočtano-hrskavičavi-sluznični organ koji obezbeđuje dinamičku vezu između srednjeg uva i nazofarinksa posredstvom svoje dilatatorne, clijarne i sekretorne funkcije. Svaka od ovih funkcija može da bude oštećena što dovodi do svih oblika hroničnog otitisa i njihovih komplikacija.

Savremena definicija tubarne dilatatorne disfunkcije odnosi se na nesposobnost funkcionalne valvule na nivou hrskavičavog dela tube da se otvara dovoljno ili dovoljno često. Intermitentno i nevoljno otvaranje tube odvija se prilikom žvakanja i zevanja ali je i pod uticajem baro i hemoreceptora u sluznici srednjeg uva koji reaguju na promene pritisaka gasova usled njihove resopcije od strane sluznice. Etiologija dilatatorne disfunkcije je opstruktivna (edem usled zapaljenja ili alergije, zastoj sekreta u tubi, adenoidi) ili dinamička (neuromišićni poremećaji). Na konceptu funkcionalne valvule u hrskavičavom delu tube zasniva se savremeni dijagnostički i terapijski pristup u tretmanu sekretornog otitisa koji je refrakteran na inserciju aeracionih cevčica. Videoendoskopija i sonotubometrija daju uvid u patološke promene tube, a endoskopska laserska ili klasična hirurgija rešavaju problem sluznice u valvuli.

Cilijarna i sekretorna funkcija tube obezbeđuju zaštitu srednjeg uva od refluksa materijala iz nazofarinksa, eliminaciju sekreta i produkata zapaljenja srednjeg uva. Ove dve funkcije aktiviraju se tokom akta zatvaranja tube tokom koga se uključuje efekat pumpe sluznice tube i mukocilijarni transport.

Disfunkcija mukocilijarnog transporta nastaje ili usled genskih defekata (cilijarna diskinezija) ili funkcionalne opstrukcije tubarnog lumena ekscesivnom količinom mukusa koji slepljuje cilije. Na ovaj način dolazi i do dilatatorne disfunkcije i potpune blokade aeracije srednjeg uva.

Naša istraživanja publikovana u literaturi odnose se na ispitivanje mukocilijarnog transporta kod hroničnog otitisa i retrakcijske bolesti. Mukocilijarni transport značajno je usporen kod ireverzibilnih promena sluznice kao što su granulacije, timpanoskleroza ili atrofija kod atik retracionog džepa. Ova istraživanja ukazala su na mogući uzrok perzistiranja slabe aeracije posle timpanoplastike; pomogla u operativnom pristupu u smislu odluke o izboru transplantata bubne opne, potrebi rekonstrukcije lateralnog zida atika i inserciji aeracionih cevčica u transplantat bubne opne.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu  
Klinika za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju, KCS

## MULTIDISCIPLINARNI PRISTUP U OTOHIRURGIJI

M. Dimitrijević

Tumori pljuvačnih žlezda su predstavljaju heterogene lezije sa posebnim kliničkim karakteristikama i specifičnom patohistološkom slikom.

U klinici za ORL i MFH u periodu od 01. 01.2000 godine do 31.12. 2013 dijagnostikovano je i hirurški



lečeno 397 pacijenata. Prikazane su tipovi, učestlost, distribucija i demografske karakteristike pljuvačnih žlezda.

Većina je bolovala od tumora velikih pljuvačnih žlezda 72%, najčešća lokalizacija je u parotidnoj žlezdi. Većina dijagnostikovanih tumora je benigna i među njima je najčešći pleomorfni adenom. U grupi malignih tumor dominantn je mukoepidermoidni karcinom. Tumori su klasifikovani pema novoj klasifikaciji tumora pljuvačnih žlezda iz 2005 god.

Detaljna preoperativna dijagnostika i primena i histohemijska AB-PAS metoda u kombinaciji sa imunohistohemijskim analizama obezbeđuje preciznu dijagnozu.

# MINI SIMPOZIJUM

## 90 GODINA INSTITUTA ZA FARMAKOLOGIJU, KLINIČKU FARMAKOLOGIJU I TOKSIKOLOGIJU

### NAJNOVIJA SAZNANJA I KONTROVERZE U BAZIČNOJ I KLINIČKOJ FARMAKOLOGIJU

Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

#### FARMAKOLOGIJA NA MEDICINSKOM FAKULTETU UNIVERZITETA U BEOGRADU U XX VEKU

Lj. Gojković Bukarica, V. Đokić

Farmakološki institut Medicinskog fakulteta u Beogradu osnovan je 1924. godine, u „zlatnom“ vremenu evropske farmakologije koja se tada snažno razvija kao samostalna naučna grana i izlazi iz zagrljaja kliničke medicine i fitoterapije. Kako u to vreme evropskim naučnicima i lekarima nije nedostajalo entuzijazma, altruizma i želje za novim otkrićima, u Beograd je došao vanredni profesor farmakologije i toksikologije iz Jene, Arnold Holste (1863-1937), učenik oca moderne farmakologije, profesora Oswalda Schmiedeberg-a. Učenici Prof. Schmiedeberg-a (npr. prvi američki farmakolog, J. J. Abel) su kao misionari krenuli po svetu i širili duh nove farmakološke nauke, koja predstavlja sintezu bazičnih (fiziologije, biohemije, biologije, farmakognozije i dr.) i kliničkih znanja (farmakoterapija). Prof. Holste je bio prvi upravnik novo-osnovanog Instituta za farmakologiju i toksikologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu, koji se tada nalazio u skućenom prostoru nekadašnje Škole za nudilje. On je brzo naučio srpski jezik i napisao i prvi udžbenik iz toksikologije (1930), uveo eksperimentalni rad na Institut, osnovao prvu farmakološku biblioteku, a bavio se farmakologijom digitalisa. Prve laboratorije su stvorene tek 1927. god., posle preseljenja na Institut za patologiju. Njegovi asistenti dr Radivoje Pavlović i dr Ilija Dimitrijević su se posvetili daljem razvoju Instituta, u teškim vremenima pre i posle II svetskog rata, pa su napisali i prvi udžbenik iz farmakologije (*Materia medica*, 1929), a prof. Pavlović je osnovao i bio do kraja svog života urednik časopisa *Medicinski pregled* (1938). Prvi posleratni upravnik Instituta je bio prof. Siniša Bogdanović, Rokfelerov stipendista, harizmatična ličnost, snažnih životnih stavova, koji je udahnuo na Institut duh „novog sveta“, Amerike i napisao udžbenik „Farmakologija sa toksikologijom“

iz koga su učile generacije studenata. Posle predratnog germanskog uticaja u organizovanju nastave i istraživanja, Institut je počeo posleratni razvoj, pod uticajem anglosaksonske nauke. Tako su se i asistenti prof. Bogdanovića, dr Vladislav Varagić, Dušan Beleslin, Tomislav Kažić, Borislav Radmanović, Bogosav Vasić, Milovan Krstić i ostali usavršavali u SAD i Engleskoj, u laboratorijama Nobelovaca i najpoznatijih svetskih farmakologa (John Wane, Feldberg, Schely i dr.). U godinama od II svetskog rata do 1970tih, članovi Instituta bili su posvećeni eksperimentalnoj nauci i publikovanju radova u najpoznatijim časopisima na svetu (npr. *Nature*). Iz škole prof. Varagića, izašli su velikani srpske farmakologije koji su ovoj disciplini dali i značajno mesto na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Njihovi učenici, prof. Andjelković, prof. Grbović, prof. Ranka Samardžić i prof. Milica Prostran su nastavili tragom svojih učitelja. Prof. Varagić je sa svojim saradnicima osnovao i brojne Institute širom SFRJ: na Farmaceutskom i Stomatološkom fakultetu u Beogradu, Skoplju, Sarajevu, Novom Sadu, Kragujevcu, Nišu, Rijeci i Foči). Osnovao je Jugoslovensko društvo farmakologa, Farmakoterapijsku sekciju SLD-a, bio višedecenijski urednik časopisa *Acta physiologica and pharmacologica Jugoslavica* i pisac najpoznatijih udžbenika za studente diplomskih i posle diplomskih studija medicine, stomatologije i farmacije. Prof. Beleslin i prof. Krstić dali su snažan doprinos razvoju eksperimentalne farmakologije i posle diplomске nastave iz farmakologije, a prof. Krstić je dugi niz godina rukovodio simpozijumom „Stremljenja i novine u medicini“. Prof. Kažić, prof. Grbović i prof. Andjelković su dali vekni doprinos razvoju nove grane farmakologije, Kliničke farmakologije, a prof. Kažić je osnovao prvu sekciju Kliničke farmakologije pri SFD-u. Prof. Kažić je pisac najpopularnijih udžbenika posle diplomске nastave i farmakoterapijskih priručnika. Šta će nove generacije farmakologa na Institutu ostaviti srpskoj farmakologiji i da li je moguće dosegnuti delo svojih učitelja? Možda je dosta da se to delo sačuva, jer je 90-godišnja istorija svedok njegove veličine.

## UPOTREBA VIRUSNIH VEKTORA U KARDIOVASKULARNIM ISTRAŽIVANJIMA U FARMAKOLOGIJI

M. Lozić, O. Šarenac, N. Japundžić Žigon

Mi smo istraživali ulogu oksitocinskih receptora (OTR) lokalizovanih u paraventricularnom jedru hipotalamusa (PVN, važnom mestu integracije neuroendokrine kontrole cirkulacije) u kardiovaskularnoj homeostazi koristeći genetski modifikovane viruse – vektore. Osnovna prednost vektora u kardiovaskularnim istraživanjima u farmakologiji je to što izazivaju selektivniju i dugotrajniju promenu funkcije receptora od farmaka. Eksperimenti su izvedeni na neanesteziranim mužjacima Wistar soja kojima je prethodno implantiran radiotelemetrijski odašiljač u aortu za registrovanje hemodinamskih parametara. PVN je jednostrano kotransfeciran sa adenovirusnim vektorima (Ad) napravljenim da izazovu prekomernu ekspresiju OTR etiketiranih sa zelenim fluorescentnim proteinom (eGFP). Kontrolna grupa pacova je transfecirana sa Ad koji izaziva samo povećanje ekspresije eGFP, a druga kontrolna grupa pacova je podvrgnuta samo simulaciji transfekcije (Wt). Pacovi su registrovani bez blokade i sa selektivnom blokadom OTR (OTX), kako pod bazalnim fiziološkim uslovima tako i nakon izlaganja stresu mlazom vazduha. Osetljivost baroreceptorskog refleksa (BRS) procenjivana je metodom sekvenci a kratkotrajni varijabilitet (V) krvnog pritiska (BP) i srčane frekvencije (HR) spektralnom analizom. Pod bazalnim fiziološkim uslovima OTR pacovi ispoljili su povećanje BRS i smanjenje BPV u odnosu na obe kontrole. Izlaganje stresu povisilo je BP, HR i BPV kod svih ispitivanih grupa životinja. Stres je smanjio i BRS u obe kontrolne grupe pacova, ali ne i kod OTR pacova. Tretiranje OTR pacova sa OTX-om proizvelo je smanjenje BRS pod bazalnim uslovima i u stresu, povećanje BP i HRV. Tretiranje Wt pacova sa OTX-om pod bazalnim uslovima i tokom izlaganja stresu dovelo je do smanjenja BRS, povećanja BP i BPV, a HRV se povećao samo u stresu. Rezultati sugerišu da oksitocinski receptori u paraventricularnom jedru hipotalamusa vrše toničku nervnu kontrolu baroreceptorskog refleksa i kratkotrajnog varijabiliteta krvnog pritiska i srčane frekvencije. Poremećaj ove kontrole mogao bi da ima presudni uticaj na poremećaj nervne kontrole cirkulacije kod kardiovaskularnih oboljenja.

## IN VIVO I IN VITRO KARAKTERIZACIJA LIGANADA BENZODIAZEPINSKOG MESTA VEZIVANJA GABA-A RECEPTORA - STATE OF THE ART

D. Obradović, J. Samardžić, M. Đurić

Metodologija eksperimentalnog rada u neuropsihofarmakologiji obuhvata komplementarnu primenu većeg broja *in vitro* i *in vivo* tehnika. U *in vitro* metodologiji primenjuju tehnike molekularne biologije i kompjuterske tehnologije, dok *in vivo* metodologija predstavlja osnovu bihejvioralne farmakologije, koja se razvila kao sinteza dve discipline, analize ponašanja eksperimentalnih životinja (baterije bihejvioralnih testova) i farmakologije. Bihejvioralni testovi baziraju se na praćenju pojedinih parametara aktivnosti individue, realizovanih angažovanjem skeletne muskulature – somatske manifestacije, i/ili glatkih mišića i žlezda – vegetativne manifestacije. Pri tome, postoje dve osnovne vrste bihejvioralnih istraživanja: istraživanja zasnovana na ispitivanju neuslovljenog ili spontanog ponašanja životinje i istraživanja zasnovana na uslovljenom ponašanju, kada se uspostavlja korelacija između percepcije određenog stimulusa (uslovna draž) i nagrade ili kazne (beuslovna draž).

Predmet naših istraživanja je bihejvioralna karakterizacija efekata liganada za benzodiazepinsko mesto GABA-A receptorskog kompleksa, koji svoje efekte ispoljavaju putem četiri različite populacije GABA-A receptora, koji pored  $\gamma 2$  subjedinice sadrže i  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$  ili  $\alpha 5$  subjedinice. U metodologiji su korišćeni standardni bihejvioralni testovi, poput testa spontane lokomotorne aktivnosti, uzdignutog plus lavirinta, aktivnog i pasivnog izbegavanja, vodenog lavirinta, testa forsiranog plivanja i dr. Posebno je ispitivan značaj GABA-A receptora, koji sadrže  $\alpha 5$  subjedinicu, u ispoljavanju pojedinih efekata ovih liganada. Našim istraživanjima je pokazano da inverzni agonisti benzodiazepinskog mesta vezivanja, selektivni za GABA-A receptore koji sadrže  $\alpha 5$  subjedinicu, mogu imati facilitirajuće efekte na procese učenja kod eksperimentalnih životinja, kao i da mogu ispoljiti efekte poput antidepresivnih, a bez izraženog uticaja na parametre lokomotorne aktivnosti. Ovi rezultati su od izuzetnog značaja, kako za eksperimentalnu, tako i za kliničku farmakologiju, jer se njima otvara novo polje istraživanja u oblasti neurobiologije depresije i učenja, što bi moglo da predstavlja i drugačiji pristup u terapiji depresivnih stanja i sa njima povezanih kognitivnih poremećaja.

**NOVINE U ISTRAŽIVANJU BOLA**

S. Vučković, K. Savić Vujović, D. Srebro, M. Prostran

U nastavku studija odnosa strukture i farmakološke aktivnosti opioida, pokazali smo da između analoga fentanila supstituisanih u položaju 3 piperidinskog prstena nema razlike u relativnoj jačini u izazivanju letalnog/toksičnog efekta (poremećaj motorne koordinacije, rigiditet repa, katalepsija, gubitak refleksa uspravljanja i dr.) u odnosu na antinocicepciju kod pacova i miševa, što govori u prilog tome da su slični opioidni receptorski mehanizmi uključeni u pomenuta dejstava. Takođe, pokazali smo da derivati morfina (fenantrenski tip) izazivaju hipertermiju u dozama 2 puta manjim, a derivati fentanila (4-anilidopiperidinski tip) u dozama 6-11 puta većim od njihovih srednjih antinociceptivnih doza. Prvi put uočena je razlika između dve klase opioida u relativnoj jačini da izazovu hipertermiju u odnosu na analgeziju, i ovaj nalaz može biti od koristi u traganju za selektivnijim opioidima.

Magnezijum je četvrti po rasprostranjenosti jon u ljudskom telu i endogeni voltažno-zavisni blokator jonskog kanala N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora. Studije na životinjama i ljudima pokazuju analgetičku efikasnost kod neuropatskog bola, dok su literaturni podaci o njegovom dejstvu na bolove drugog porekla oskudni i kontroverzni. Naša istraživanja usmerena su na sistemsku i lokalna dejstva magnezijuma na nocicepciju (model akutnog nociceptivnog i inflamatornog bola), ponašanje, telesnu temperaturu, kao i ispitivanje interakcija sa opioidima i opštim anestetima.

Pokazano je da je magnezijum sulfat efikasan protiv inflamatornog bola nakon sistemske, ali ne i posle lokalne periferne primene kod pacova i da je azotni oksid (NO) verovatno uključen u mehanizam dejstva. Primenjen sam, magnezijum sulfat ne izaziva dejstvo na telesnu temperaturu, ali sa ketaminom stupa u sinergističku interakciju u snižavanju telesne temperature pacova. Kada se magnezijum sulfat i ketamin primene zajedno u odnosu 1:1, doza ketamina smanjuje se za 5,3 puta. Interakcija se odigrava najverovatnije na nivou NMDA receptora. Dobijeni rezultati ukazuju na povoljna dejstva magnezijuma na bol, kao i pojačanje terapijskih dejstava ketamina bez daljeg povećanja doza.

**NOVA SAZNAJNA U FARMAKOLOGIJI  
ENDOTELNE DISFUNKCIJE**

M. Radenković, M. Stojanović, M. Prostran

Homeostaza krvnih sudova različitih organa i organskih sistema u direktnoj je korelaciji sa fiziološkim ili patološkim stanjem morfološkog i funkcionalnog integriteta vaskularnih endotelnih ćelija. Vaskularni endotel ima ključnu ulogu u modulaciji tonusa krvnih sudova, sa takođe potvrđenim lokalnim antioksidantnim, antiinflamatornim, profibrinolitičkim, antiadhezivnim i antikoagulantnim dejstvima. Navedeni efekti su posledica pravovremene produkcije i oslobađanja vazoaktivnih autakoida, od kojih su za fiziološke ćelijske signalne mehanizme najvažniji azot oksid, prostaciklin ili endotelni hiperpolarizujući faktor. Suprotno prethodnom, endotelna disfunkcija je patološki proces, koji se dovodi u vezu sa nastankom ili napredovanjem različitih vaskularnih bolesti i koji se u osnovi odlikuje poremećajem regulacije vaskularnog tonusa kao posledica smanjene raspoloživosti endotelnih relaksantnih faktora, odnosno povećane produkcije endotelnih kontraktilnih faktora. Endotelne ćelije pokazuju prisustvo pojačanog oksidativnog stresa i inflamatornih procesa sa udruženom migracijom cirkulišućih leukocita u subendotelni sloj i patološkom stimulacijom proliferacije susednih glatkih mišićnih ćelija. Farmakološki pristup u popravljanju endotelne disfunkcije danas predstavlja veoma važan segment protokola različitih kliničkih ispitivanja u oblasti kardiovaskularne patologije. Konvencionalni lekovi, kakvi su npr. statini, ACE-inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora, oralni antidijabetici ili neki beta blokatori jasno pokazuju korisne efekte u popravljanju endotelne funkcije, bilo da su posledica direktnog ili indirektnog mehanizma dejstva. Pored ovoga, za specifične sastojke hrane, neke supstance prirodnog porekla ili određene dodatke ishrani je utvrđeno da pod definisanim uslovima značajno doprinose popravljanju endotelne disfunkcije i sveukupne homeostaze vaskularnog sistema. Uzimajući u obzir da je endotelna disfunkcija kao patološki proces povezana sa nastankom ili progresijom različitih vaskularnih poremećaja, klinička istraživanja farmakoloških mogućnosti popravljanja endotelne disfunkcije i dalje predstavljaju veoma aktuelni trend u naučno zasnovanim pokušajima pronalaženja efikasnih terapijskih rešenja u tretmanu kardiovaskularnih bolesti.

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 Molecular and Clinical, University of Liverpool, Liverpool, United Kingdom

## UČESTALOST POJEDINAČNIH NUKLEOTIDNIH POLIMORFIZAMA GENA PREGNANSKOG X RECEPTORA I SLCO1B1 GENA NA FARMAKOKINETIKU LOPINAVIRA KOD HIV/AIDS PACIJENATA

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

Jonski transportni polipeptidi (*Organic-anion-transporting-polypeptides*, OATP), kodirani od strane SLCO (*Solute carrier*) gena, su porodica membranskih transportnih proteina koja vrši influx brojnih endogenih i ksenobiotskih supstanci u ćeliju. Tako su OATP1B1 i OATP1B3 glavni transporteri lekova u hepatocitima jetre, dok se OATP1A2 mogu naći i u mozgu. Smatra se da u SLCO1B1 genu postoje pojedinačni nukleotidni polimorfizmi (PNP) gena koji mogu dalje da utiču na farmakokinetiku antiretrovirusnih lekova, kao što je lopinavir.

Sa druge strane, pregnanski X receptor (*pregnane X receptor*, PXR) i konstitutivni androstanski receptor (*constitutive androstane receptor*, CAR) pripadaju superfamiliji jedarnih receptora, ligand zavisnih transkripcionih faktora, koji učestvuju u metabolizmu lekova. PXR i CAR regulišu transkripciju velikog broja gena čiji produkti, tj. enzimi učestvuju u metabolizmu značajnog broj lekova, usled čega se značajno menjaju koncentracije antiretrovirusnih lekova u plazmi, kao i njihova posledična terapijska efikasnost.

Cilj rada je da istraži učestalost SLCO1B1 rs4149032 i 463C>A SLCO1B1 alela u SLCO1B1 genu, kao i PXR 63396C>T alela u PXR genu njihov eventualni uticaj na koncentracije lopinavira u plazmi pacijenata sa HIV infekcijom.

Uzorci pune krvi su uzeti su od 79 HIV/AIDS pacijenata, lečenih u Centru za HIV/AIDS Instituta za Infektivne i tropske bolesti „Dr Kosta Todorović“ u Beogradu. Koncentracije lopinavira u plazmi na kraju doznog intervala ( $C_{trough}$ ) su kvantifikovane metodom tačne hromatografije u kombinaciji sa masenom spektrometrijom. Genotipizacija SLCO1B1 rs4149032, 463C>A SLCO1B1 i PXR 63396C>T je određena RT-PCR metodom. Farmakokinetička i farmakogenetska analiza su rađene na Katedri za molekularnu i klinič-

ku farmakologiju, Univerziteta u Liverpulu, Velika Britanija. Razlike u genotipu i učestalosti praćenih alela naših pacijenata je poređena sa genotipom i učestalošću istih alela drugih populacija kavkaskog porekla, korišćenjem adekvatnih statističkih metoda.

16 (20.3%) pacijenata bili su homozigotni nosioci divljeg tipa gena PXR gena, dok su njih 34 (43.0%) bili heterozigotni i njih 29 (36.7%) homozigotni nosioci mutiranog oblika PXR gena. SLCO1B1 rs4149032 genotip je kod 40 pacijenata bio divljeg tipa, dok su 22 pacijenta bili homozigotni i njih 17 heterozigotni nosioci mutiranog oblika ovog gena: 40 CC (50.63%), 22 CT (27.85%) i 17 TT (21.52%). Kada je u pitanju 463 C>A genotip, njih 53 su bili nosioci homozigotnog i 24 pacijenta heterozigotnog wild-type gena, a samo 2 pacijenta su imala mutiranu homozigotnu varijantu: CC 53 (67.08%), CA 24 (30.38%) i AA 2 (2.54%). Nije nađena statistički značajna razlika u učestalosti alela za PXR 63396C>T, kao ni za SLCO1B1 rs4149032 i 463 C>A genotip između populacije naših pacijenata i prethodno definisane kavkasko populacije pacijenata ( $p=0.53$ ; OR = 1.1). TT alel u PXR genu je značajno uticao na porast  $C_{trough}$  lopinavira ( $p<0.001$ ), dok ostali aleli u ovom i ostalim posmatranim genima nisu imali uticaj na koncentracije lopinavira kod HIV/AIDS pacijenata.

Poznavanje učestalosti i distribucije pojedinačnih nukleotidnih polimorfizama u genima odgovornim za metabolizam može pomoći u rasvetljavanju genetske pozadine odgovora pacijenata na lek kao i u objašnjavanju neželjenih efekata primenjenog leka. Naši rezultati doprinose boljem razumevanju molekularne osnove u interindividualnom varijabilitetu na primenu antiretrovirusnu terapiju (ART) koja sadrži lopinavir u svom sastavu. Takođe, naši rezultati mogu pomoći u procesu individualizacije antiretrovirusne terapije i ponuditi preliminarnu bazu za racionalni upotrebu ART-a.

Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju  
 Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

## KLINIČKA FARMAKOLOGIJA I FARMACEUTSKA MEDICINA: KUDA DALJE?

M. Prostran, R. Stojanović

Specijalizacija iz Kliničke farmakologije u trajanju od 4 god. odvija se po programu koji podrazumeva kombinaciju dvosemestralne nastave, eksperimentalnih istraživanja i kliničkog staža. Cilj specijalizacije iz Kliničke farmakologije je sticanje opštih i posebnih znanja i veština za obavljanje sledećih poslova:

- Ovladavanje osnovnim laboratorijskim postupcima i hirurškim procedurama za rad sa eksperimentalnim životinjama
- Evaluacija i interpretacija metoda koje su značajne za pretkliničko ispitivanje lekova
- Učestvovanje u kliničkim ispitivanjima
- Rad u farmaceutskoj medicini
- Saradnja sa lekarima drugih specijalnosti (kardiolozi, nefrolozi, psihijatri, anesteziolozi i dr.) u toku donošenja odluke o racionalnoj farmakoterapiji (*therapeutic monitoring*)
- Prikupljanje i evaluacija podataka o neželjenim dejstvima i interkcijama lekova, upoznavanje sa sistemom farmakovigilance
- Prikupljanje i evaluacija podataka iz oblasti potrošnje lekova i farmakoeconomije
- Učešće u regulativi i zakonodavstvu o lekovima
- Učešće u prenosu znanja u toku dodiplomske i poslediplomske nastave, kao i u raznim vidovima kontinuirane medicinske edukacije

Do sada, specijalistički ispit iz Kliničke farmakologije (osnovna zdravstvena specijalizacija) na Medicinskom fakultetu u Beogradu položilo je više od 70 lekara, a više od 20 je završilo užu specijalizaciju iz Kliničke farmakologije i terapije. U toku 2003. i 2004. god., upisano je ukupno 2 kandidata, dok je poslednjih godina broj upisanih kandidata značajno veći.

Farmaceutska medicina se izdvojila kao posebna medicinska grana kao posledica sve većih zahteva i obaveza pred zaposlenim lekarima u farmaceutskoj industriji. Reč je o medicinskoj disciplini koja prati celokupni životni put jednog leka, od njegovog otkrića, pretkliničkih i kliničkih ispitivanja, registracije, do praćenja njegove efikasnosti i bezbednosti tokom primene.

U našoj medicinskoj javnosti, značaj Farmaceutske medicine je prepoznat što je dovelo do osnivanja Sekcije za farmaceutsku medicinu Srpskog lekarskog društva, aprila 2002. god, a iste godine Sekcija je postala ravnopravni član Međunarodne federacije društava farmaceutskih lekara (*International Federation of Associations of Pharmaceutical Physicians*). Nakon osnivanja Sekcije, i shvatanja uloge Farmaceutskje medicine, krenulo se sa usavršavanjem lekara koji su po prvi put školske 2005/2006, njih 16 upisali akademsku specijalizaciju iz ove oblasti. Nastavni plan i program je usklađen sa planom i programom Saveta za obrazovanje u Farmaceutskoj medicini (*Council for Education in Pharmaceutical Medicine – CEMP*) Međunarodne federacije društava farmaceutskih lekara. U izvođenju nastave učestvuju predavači sa drugih fakulteta

kao i iz farmaceutske industrije. Na naše veliko zadovoljstvo, posle brižljivog praćenja izvođenja nastave od strane članova CEMP, kurs je pozitivno ocenjen, dobio je međunarodno priznanje tj. akreditovan je posle prve godine nastave, a akreditacija je trajala do kraja 2012. god. U sledećoj školskoj 2006/2007 god. dolazi do velikog interesovanja za mladu akademsku specijalizaciju koju upisuje 31 kandidat. Od tada pa do danas, akademska specijalizacija iz Farmaceutske medicine je našla svoje mesto, a broj upisanih kandidata varira. Farmaceutska medicina je postala master program, a taj program je deo panevropskog projekta. Po završetku specijalizacije, kandidati postaju osposobljeni za izvođenje sofisticiranih i praktičnih poslova u farmaceutskoj industriji, ali i u zdravstvu, odgovarajućim ministarstvima i Agencijama (ALIMS).

Očigledno je da u našoj zemlji postoji potreba za usavršavanjem i usvajanjem znanja iz obe medicinske grane. Istovremeno, u evropskim zemljama vidi se blagi trend povećanog interesovanja za farmaceutsku medicinu i borba kliničke farmakologije da zadrži pozicije koje je imala.

*Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu  
KBC „Bežanijska kosa“, Beograd*

## **ULOGA KLINIČKOG FARMAKOLOGA U ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI PACIJENTA**

*Z. Todorović, D. Protić, P. Stevanović, O. Drobniak*

Klinički farmakolog ima značajnu ulogu u impresivnom razvoju farmakoterapije tokom poslednjih decenija, kako u razvoju lekova tako i u njihovoj primeni u medicinskoj praksi. Počev od 1970. godine, klinički farmakolozi imaju značajno mesto u zdravstvenoj zaštiti pacijenata („uz bolesnički krevet“). Praćenje kvaliteta i efikasnosti medikamentozne terapije, individualni pristup pacijentu pri donošenju odluke o primeni leka, primena novih lekova, njihovih kombinacija, skupih lekova, kao i prilagođavanje standardne terapije molekularnim promenama koje postoje u okviru pojedinih bolesti u domenu su interesovanja kliničkog farmakologa. Pored toga, kako u svetu tako i kod nas veliki značaj u donošenju odluka prilikom lečenja bolesnika ima i farmakoeconomija. Veliki značaj u poboljšavanju kvaliteta zdravstvene zaštite svakako ima dostupnost informacija o primeni leka kako medicinskom osoblju, tako i pacijentima. Neophodno je da klinički farmakolog u okviru zdravstvenog sistema omogući dostupnost svih neophodnih informacija i zauzme značajnu ulogu u donošenju odluka vezanih za terapiju. Poseban segment u radu kliničkog farma-

kologa u svetu jeste farmakovigilanca. Nažalost, u Srbiji farmakovigilanca je još uvek na niskom stepenu razvoja što se vidi iz podataka o broju prijavljenih neželjenih reakcija na lekove iz velikih kliničkih centara u Srbiji. Neophodno je da klinički farmakolog bude deo sistema zdravstvene zaštite na sekundarnom i tercijarnom nivou kako u državam, tako i u privatnom zdravstvenom sektoru. Posebno treba raditi na uključivanju kliničkih farmakologa u komisije za praćenje potrošnje lekova i suzbijanje intrahospitalnih infekcija, kao i timove za terapijski monitoring lekova i farmakogenetičke analize. Sve ove aktivnosti neophodna su osnova za uključivanje kliničkih farmakologa u kontinuiranu medicinsku edukaciju na svim nivoima.

*Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu  
Klinika za neurologiju, KCS*

## **FARMAKOTERAPIJA RETKIH BOLESTI U SRBIJI: STAVOVI I INFORMISANOST NEUROLOŠKIH PACIJENATA**

*M. Prostran, B. Medić, N. Divac, K. Savić Vujović,  
S. Perić, V. Rakočević, D. Lavrnjić*

Cilj našeg rada je bio da ispitamo stepen informisanosti, kao i stavove pacijenata u odnosu na problematiku lečenja retkih bolesti u našoj sredini.

U studiji preseka anketirane su pacijenti u neurološkoj ambulanti Kliničkog centra Srbije, kao i na odeljenju za neuromišićne bolesti Klinike za neurologiju. Poseban upitnik je popunilo 60 pacijenta. Ukupno je odgovoreno na 95.83% postavljenih pitanja.

Najveći broj ispitivanih pacijenata smatra da zna šta je to retka bolest (69.5%), kao i da sami boluju od neke od retkih bolesti (53.3%). Pacijenti smatraju da je izuzetno važno baviti se ovim pitanjem u našoj zemlji (medijana – 9, interkvartilni opseg 8-10), kao i da je položaj obolelih u Srbiji prilično težak (medijana – 3.5, interkvartilni opseg 1.25-7.75). Ispitanici se slažu da su najveći problemi obolelih: nedovoljna informisanost javnosti (21.83%), visoke cene lekova (14.78%), komplikovane procedure oko njihove nabavke (14.08%), i nepostojanje odgovarajuće dijagnostike (12.67%). Takođe, ispitanici smatraju da je za poboljšanje dostupnosti lekova za retke bolesti najvažnije veće angažovanje države (55%), a potom lekara (30%) i farmaceutskih kuća i apoteka (10%). Konačno, farmakoterapija retkih bolesti u našoj zemlji može se unaprediti: pravovremenom dijagnostikom, pojednostavlivanjem procedura oko njihove nabavke i registrovanjem većeg broja lekova.

Potrebno je unaprediti informisanost pacijenata po pitanju problematike farmakoterapije retkih bolesti i podstaknuti ih na organizovanje sopstvenih udruženja koja bi se zalagala za poboljšanje njihovog položaja u našoj zemlji.

*Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

## **SAVREMENI PRISTUP TERAPIJI BOLESNIKA SA HRONIČNIM HEPATITISOM C - PRILAGODJAVANJE DOZNOG REŽIMA KOD SVAKOG BOLESNIKA POJEDINAČNO (INDIVIDUALIZACIJA ILI PERSONALIZACIJA DOZIRANJA)**

*Z. Nešić*

Personalizovana terapija ili individualizovan pristup lečenju je danas opšte prihvaćen koncept u različitim oblastima farmakoterapije i podrazumeva prilagođavanje lečenja različitim grupama bolesnika. Brojne studije u svetu pokazale su da je individualizovan pristup neophodan i kod bolesnika sa hroničnim virusnim hepatitisom C (HHC). I pored značajnih otkrića o ovom virusu, novih saznanja o toku i ishodu bolesti, kao i postojanja brojnih terapijskih protokola, i dalje je zastupljena tvrdnja da je HHC infekcija heterogena bolest kod izrazito heterogene grupe bolesnika. Poslednjih nekoliko godina sve je aktuelnija potreba da se koriguju terapijski protokoli kod bolesnika sa hroničnom HCV infekcijom, i to u smislu korekcije dužine primene pegilovanog interferona alfa (PEG-IFN $\alpha$ ), uz istovremenu korekciju doze. Preporučena dužina lečenja bolesnika sa PEG-IFN $\alpha$  (180  $\mu$ g jednom nedeljno) i ribavirinom (800-1200 mg/dan) je: za genotipove 1 i 4 tokom 48 nedelja, 2 i 3 tokom 24 nedelje, a kod koinfekcije sa HIV-om tokom 48 nedelja.

U ispitivanoj grupi bolesnika lečenih na Institutu za infektivne i tropske bolesti Kliničkog centra Srbije, i to od decembra 2011. godine do decembra 2013. godine, presudni faktori za korekciju doze PEG-IFN $\alpha$  i/ili ribavirina sa farmakoterapijske tačke gledišta bile su neželjene reakcije. Izuzetak su činili bolesnici na hemodijalizi kod kojih nije primenjivan ribavirin i doza PEG-IFN $\alpha$  je na početku terapije korigovana na 135  $\mu$ g jednom nedeljno. U ispitivanoj grupi lečenih najčešći razlozi za korekciju doze PEG-IFN $\alpha$  na 90-135  $\mu$ g jednom nedeljno bili su: nagli porast serumskih transaminaza (ALT>10x u odnosu na pretretmanske vrednosti i to zbog rizika od akutizacije bolesti), smanjenje apsolutnog broja neutrofila (<1000/mm<sup>3</sup>, rizik od febrilne neutropenije) i smanjenje broja trombocita (na <50000/mm<sup>3</sup>). Razvoj depresivne simptomatolo-

gije kod lečenih zahtevao je konsultaciju psihijatra i prekid terapije na kraće vreme ili pak primenu anti-depresiva. Malaksalost, anksioznost, gubitak telesne težine, promena funkcije tireoidne žlezde su zabeleženi u ispitivanoj grupi ali nisu iziskivali korekciju doze PEG-IFN $\alpha$ .

Budućnost terapije HHC je u prilagođenom (individualizovanom, personalizovanom) lečenju, kao i u razvoju novih antivirusnih lekova.

*Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu  
Klinika za nefrologiju, KCS*

## **FARMAKOEPIDEMIOLOŠKA ANALIZA UPOTREBE LEKOVA PRE I POSLE TRANSPLANTACIJE BUBREGA**

*N. Divac, R. Naumović, M. Milinković,  
S. Jovičić Pavlović, M. Prostran*

Pacijenti sa terminalnim oboljenjima bubrega koji su kandidati za transplantaciju, kao i pacijenti sa transplantiranim bubregom, predstavljaju specifičnu kategoriju bolesnika u pogledu farmakoterapijskog pristupa. Primena više lekova različitih farmakoterapijskih grupa je gotovo neizbežna. Hipertenzija je kod ovih bolesnika često prisutna u okviru osnovnog oboljenja bubrega, te je većina pacijenata u periodu pre transplantacije na antihipertenzivnoj terapiji. U periodu posle transplantacije bubrega, očekivano je sniženje arterijskog krvnog pritiska, mada je postoperativna kontrola hipertenzije dodatno otežana primenom imunosupresivne terapije (pogotovo inhibitora kalcineurina). Imunosupresivna terapija je takođe praćena pojavom drugih neželjenih efekata koji zahtevaju simptomatsku terapiju (inhibitori protonske pumpe, antagonisti H<sub>2</sub> receptora i sl.). U postoperativnom toku takođe je indikovana antibiotska i antivirusna profilaksa. S obzirom na uticaj oboljenja bubrega na izbor lekova u periodu pre transplantacije, kao i na specifičnosti posttransplantacijskog perioda, ovo istraživanje je sprovedeno sa ciljem da se kvalitativno i kvantitativno analizira upotreba lekova kod ove kategorije bolesnika.

Istraživanje je rađeno prospektivno, u periodu od 2011-2013 godine. Obuhvaćeni su svi bolesnici kojima je transplantiran bubreg na Kliničkom centru Srbije u tom periodu (n=85). Period praćenja počinje 7 dana pre operacije, a završava se godinu dana posle operacije.

Polifarmacija je očekivano prisutna. Antihipertenzivna terapija je zastupljena kod 83,3% pacijenata u periodu pre transplantacije, sa kalcijumskim blokatorima i ACE inhibitorima kao najčešće zastupljenim lekovima. Propisivanje antihipertenziva „po potre-

bi“ (*pro re nata*) je prisutno kod 19,1% pacijenata. U postoperativnom toku se uočava postepeno sniženje krvnog pritiska, kao i smanjenje broja i doza antihipertenzivnih lekova. Postoperativni tok je praćen uvođenjem imunosupresivne terapije po aktuelnom protokolu, kao i antibiotske i antivirusne profilakse. Većini pacijenata (skoro 100%) je propisan i neki antisekretorni lek. Upotreba anksiolitika i antidepresiva nije značajno zastupljena, osim u neposrednom postoperativnom toku.

Ova vrsta istraživanja je neophodna i cilju identifikacije indikatora kvaliteta propisivačke prakse kod specifičnih populacionih grupa. Farmakoepidemiološka istraživanja ove vrste ključna su za unapređenje racionalne farmakoterapije.



# MINI SIMPOZIJUM HEMATOLOGIJA U SRBIJI DANAS

*Klinika za hematologiju, KCS  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

## **ŠEZDESET GODINA RADA SEKCIJE ZA HEMATOLOGIJU SLD-A: ISTORIJSKI OSVRT**

*G. Janković*

Osnivanje specijalizovanih internističkih društava i sekcija započinje Pappenheimnerovim osnivanjem Berlinskog hematološkog društva 1908g. Hematološko društvo SAD osnovano je 1958., Hematološko društvo V. Britanije 1960. a Sekcija za hematologiju SLD-a osnovana je pre svih njih – 1. juna, 1954. Osnivači bili su Stanoje Stefanović, Božidar Radojčić, M. Arsenijević, Mihajlo Andrejević, Paula Jerina Lah, Darinka Letić, Budimir Dinić, Branimir Simonović, Aleksije Milosavljević, Milovan Antić i Rajko Ruvidić. Prvi predsednik Sekcije bio je Prof. Stanoje Stefanović koji je tih godina bio i glavni urednik „Srpskog arhiva za celokupno lekarstvo“ (SACL). Sekcija za hematologiju imala je nekoliko stručnih sastanaka već 1954. Mada nominalno nije u osnivačkom odboru, prof. Radivoje Berović (1900 – 1975) i prof. Stanoje Stefanović (1911 – 1990) najzaslužniji su za osnivanje Sekcije za hematologiju. Prosečno je držano sedam sastanaka Sekcije godišnje. 7. jan. 1964. Sekcija za hematologiju preimenovana je u Sekciju za hematologiju i transfuziologiju. Od nje se 1990. odvaja Sekcija za transfuziologiju. Odlučujuću ulogu u osnivanju i aktivnosti Hematološke sekcije imale su hematološke službe klinika Medicinskog fakulteta i VMA a docnije i klinika Medicinskog fakulteta u Novom Sadu. Do 1992. odvijala se saradnja Sekcije i hematoloških službi beogradskih klinika na bazi međudržavnih ugovora Jugoslavija – Francuska. Godine 1965. počinju prve odbrane doktorata iz hematologije (R. Ruvidić 1965, M. Jančić 1969, Z. Rolović 1970, M. Ristić 1975. i B. Banićević 1976.). Ovi prvi doktoranti iz oblasti hematologije bili su kasnije predsednici Sekcije za hematologiju SLD-a. Radovi referisani na sastancima Sekcije bave se prevashodno akutnim i hroničnim leukemijama, limfomima i aplastičnom anemijom. Najzapaženiji su radovi iz Instituta za medicinska istraživanja, Internih klinika A i B, Odeljenja za izotope Radiološkog instituta, Patoloških instituta Medicinskih fakulteta u

Beogradu i Skoplju kao i predavanja inostranih gostiju Sekcije Jeana Bernarda, Olivera Wronga, Georges Mathea, Petera Wiernika i Yves Najeana. Ove godine obeležava se 60 godina rada Sekcije za hematologiju SLD-a.

*Klinika za hematologiju, KCS  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

## **AKUTNA LIMFOBLASTNA LEUKEMIJA ODRASLIH – SADAŠNOST I BUDUĆNOST STRATEGIJE I MODALITETA LEČENJA**

*D. Tomin*

Poslednjih godina u odraslih bolesnika sa akutnom limfoblastnom leukemijom (ALL) došlo je do značajnog napretka u dijagnostici, prognozi i lečenju. Definisanjem malignog kлона ćelija (morfologija/citohemija, imunofenotipija, citogenetika, molekularna biologija, gensko sekvencioniranje) moguća je diferencijalna dijagnoza ALL u odnosu na druge oblike akutnih leukemija, ali i stratifikovanje bolesnika prema prognostičkim grupama, što je osnov daljeg lečenja ovih bolesnika prema prihvaćenim algoritmima. Osim toga, ovako definisan maligni klon može biti nekada i osnov za primenu ciljane terapije (inhibitori tirozin-kinaze, monoklonska antitela), kao i praćenja prisutnosti bolesti (minimalna rezidualna bolest -MRD) tokom lečenja. Najznačajniji prognostički faktori u bolesnika sa ALL su karakteristike bolesnika (starost, ECOG performans status, komorbiditeti), same bolesti (broj leukocita, imunofenotip, citogenetika, ekspresija pojedinih gena, CNS lokalizacija), te odgovora na terapiju (senzitivnost na steroide, rano nestajanje blasta u koštanoj srži, kasno postizanje kompletne remisije, MRD). Standardna terapija ALL odraslih bolesnika bazira na kombinaciji više citostatika uz kortikosteroide (u fazi indukcije najčešće antraciklini, ciklofosfamid i vinkristin, a u posleindukcijskoj fazi i citozin arabinozid i metotreksat), kao i intratekalnoj primeni citostatika kao terapije prevencije ili terapije lokalizacije bolesti u CNS-u. U bolesnika sa faktorima loše prognoze u posleindukcijskoj fazi lečenja primenjuje se alogena transplantacija matičnih ćelija hematopoeze (TMČH), dok se u ostalih bolesnika nastavlja terapija održavanja (purinetol, metotreksat, vinkristin,

prednisolon) do ukupno 3 godine od dijagnoze bolesti. Rezultati lečenja odraslih bolesnika značajno su sada bolji od uvođenja u terapiju inhibitora tirozin-kinaze (imatinib, dasatinib) kod Ph+ALL, jer je ovaj izrazito prognostički nepovoljni genetski poremećaj najčešći u odraslih bolesnika sa ALL (20-30% svih ALL, a u preko 50% bolesnika starijih od 50 godina). Na ovaj način postiže se KR u preko 90%, OS posle 3 godine u 60-78%, DFS u 51-78% lečenih bolesnika, što su inače i rezultati lečenja bolesnika sa ALL bez Ph+hromozoma. U bolesnika sa Ph+ALL i dalje se kao jedini mogući terapijski modalitet za dugotrajni DFS u fazi postremisije preporučuje alogena TMČH (uz primenu nemijeloablativnih pretransplantacionih režima kondicioniranja kod starijih bolesnika, kontrolisanje MRD-a, primenu inhibitora tirozin-kinaza posle transplantacije). Imajući u vidu bolje rezultate lečenja dece sa ALL nego odraslih, u velikom broju centara se danas kod adolescenta i mladih bolesnika sa ALL (i do 30 godina starosti) primenjuju intenzivniji protokoli lečenja po strukturi i vrsti lekova slični dečijim (uz L-asparaginazu i sl.). Brojni različiti terapijski modaliteti se momentalno ispituju u ALL odraslih, prvenstveno bolesnika sa rezistentnom ili relapsirajućom ALL, kroz kliničke studije. U tom smislu ispituju se lipozomalni oblik vinkristina (bolji anti-leukemijski efekat, manja toksičnost), novi inhibitori tirozin-kinaze, ali i novi imunoterapijski modaliteti (sem anti CD-20 koji se primenjuje u nekim centrima u okviru standardnih protokola). Povoljni efekat u pomenutim prekliničkim studijama tako ispoljavaju i anti CD22 antitelo (inotuzumab ozogamicin), anti CD19 antitelo (bispecifično BiTE, blinatumomab) i CD19-CAR ćelije (autologe T ćelije koje ispoljavaju CD19 specifični himerički antigen receptor). Očekuje se da će se daljim modifikacijama (posebno BiTE i CAR) postići bolja efikasnost ovakve terapije a smanjiti neželjeni toksični efekti (citokinska oluja, prolongirana deplecija B ćelija i sl.). U budućnosti bolji rezultati lečenja mogu da se očekuju kao rezultat kombinovanja boljeg genskog definisanja samog malignog klona, primene ciljane terapije i praćenja MRD tokom lečenja.

*Klinika za hematologiju, KCS  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

## **AKUTNA PROMIJELOCITNA LEUKEMIJA – SAVREMENI PRISTUP U DIJAGNOSTICI I LEČENJU**

*N. Suvajdžić*

Akutna promijelocitna leukemija (APL) je redak oblik akutne mijeloidne leukemije (5-10% svih sluča-

jeva) sa izuzetno dobrom prognozom, karakterističnom translokacijom (15;17), genskim rearanžmanom PML-RARalfa i čestom pojavom diseminovane intravaskularne koagulacije. Savremeno lečenje se zasniva na pripadnosti pacijenta određenom stepenu rizika (nizak rizik: leukociti  $<10 \times 10^9/l$ , trombociti  $>40 \times 10^9/l$ ; srednji rizik: leukociti  $<10 \times 10^9/l$ , trombociti  $<40 \times 10^9/l$ ; visok rizik: leukociti  $>10 \times 10^9/l$ , trombociti  $<40 \times 10^9/l$ ). Lečenje se bazira na primeni kombinacije all-trans retinoične kiseline (ATRA) i antraciklina (idarubicin, mitoksantron) tokom indukcije i konsolidacije a potom sledi dvogodišnje lečenje kombinacijom purinetola, metotreksata i ATRA. Visokorizični bolesnici, mlađi od 60 godina, tokom konsolidacije treba da prime bar jedan ciklus ara-C, u visokim ili intermedijarnim dozama. Tokom lečenja, periodično se kontroliše prisustvo rearanžmana PML-RARalfa u kostnoj srži ili perifernoj krvi bolesnika metodom RT-PCR, što omogućava otkrivanje relapsa na molekularnom nivou i pravovremeno lečenje.

Najnovija preporuka je da se pacijenti sa APL, uzrasta 60 godina i više, bez obzira na pripadajući stepen rizika, leče tokom konsolidacije kao niskorizični pacijenti. Isto tako, pacijenti sa APL mlađi od 60 godina, koji su prilikom dijagnostikovanja eksprimirali CD56 antigen na preko 20% leukemijskih ćelija, što je prepoznato kao nezavisni prognostički faktor za relaps u APL, treba da se leče intenzivnije. Naime, ukoliko pacijenti imaju APL niskog stepena rizika treba ih lečiti granom protokola za srednji rizik a ukoliko pripadaju srednjem stepenu rizika treba ih lečiti granom protokola za visok rizik (protokol PETHEMA 2012). Isto tako ovaj protokol predviđa profilaktičku intratekalnu terapiju za one pacijente koji su ispoljili krvarenje u centralni nervni sistem (CNS) prilikom dijagnoze ili tokom indukcije s obzirom da ova pacijenti dostižu kumulativnu stopu relapsa u CNS od oko 19% u toku perioda od pet godina.

Uprkos visokoj stopi kompletne remisije od oko 90-95% i visokoj stopi izlečenja od 80% i dalje ostaje niz nerazrešenih problema u lečenju APL u vidu visoke stope rane smrtnosti (do 30% u populacionim studijama) koja je najčešće posledica krvarenja i kasnih komplikacija lečenja u vidu kardiotoksičnosti i pojave sekundarnog maligniteta.

U slučaju relapsa APL, bilo morfološkog bilo na molekularnom nivou, zlatni standard u lečenju je primena arsentrioksida (ATO) u vidu monoterapije tokom indukcije i u kombinaciji sa ATR-om u toku konsolidacije. Potom, u zavisnosti od RT-PCR statusa, opšteg stanja i uzrasta pacijenta kao i postojanja donora odvija se nastavak lečenja i to u vidu alogene

ili autologe transplantacije matičnih ćelija hematopoeze ili pak u vidu hemioterapije u kojoj je neizostavna komponenta ATRA.

Primena kombinacije ATO i ATRA kod novodijagnostikovanih pacijenata sa APL niskog i srednjeg stepena rizika je dovela do povećanja stope kompletne remisije (100 %) i poboljšanja dvogodišnjeg preživljavanja (97%) u poređenju sa pacijentima koji su lečeni klasičnom kombinacijom hemioterapije i ATRE (95%; 91%). Istovremeno, pacijenti lečeni kombinacijom ATO i ATRA su imali znatno manje izraženu hematološku toksičnost u poređenju sa kontrolnom grupom. To su razlozi što je kombinacija ATO i ATRA preporučena kao jedan od terapijskih modaliteta u lečenju novodijagnostikovanih bolesnika sa APL i to: u indukciji i konsolidaciji pacijenata koji pripadaju niskom i intermedijarnom riziku i u konsolidaciji za visokorizične bolesnike (NCCN vodič 2013).

*Klinika za hematologiju, KCS  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

## **STRATEGIJA LEČENJA BOLESNIKA SA AKUTNOM MIJELOBLASTNOM LEUKEMIJOM- DESETOGODIŠNJE ISKUSTVO KLINIKE ZA HEMATOLOGIJU KCS**

*A. Vidović*

Akutna mijeloidna leukemija (AML) je najčešća akutna leukemija odraslih, sa incidensom 3-4 novih bolesnika na 100000 opšte populacije. Medijana starosti bolesnika pri dijagnozi se kreće u rasponu od 66-71 godinu. Genetski, AML je vrlo heterogena bolest, koja se karakteriše akumulacijom stečenih genetskih promena u hematopoetskim progenitornim ćelijama što dovodi do poremećaja u procesima samoobnavljanja, proliferacije i diferencijacije hematopoetskih ćelija.

AML se klasifikuje prema revidiranoj WHO (World Health Classification) klasifikaciji iz 2008. godine u nekoliko različitih entiteta, prema citogenetskim i molekularnim aberacijama. Ishod bolesti je uslovljen karakteristikama samog AML bolesnika, kao što su godine, komorbiditetni i performans status, kao i osobinama same bolesti, uključujući tip AML (de novo; uslovljen ranijim terapijskim procedurama, takozvana therapy related AML; sekundarne AML, nastale na terenu ranijeg mijelodisplaznog sy/ mijeloproliferativne neoplazme) kao i genetskog profila AML, kao najvažnijeg prognostičkog parametra.

Kombinacija antraciklina i citarabina (ARA-C), nazvana popularno „3+7“ je i dalje standard intenzivne indukcione terapije, sa stopom kompletne remisije

(CR) od 65-75% kod mlađih bolesnika (<60 godina) i 40-60% kod starijih bolesnika (>60 godina). Bolesnici, koji nisu pogodni za intenzivnu hemioterapiju, leče se malih dozama citarabina ili primenom hipometilacionih agenasa- decitabinom ili azacitidinom, sa stopom CR od svega 10-30%.

U Klinici za Hematologiju KCS godišnje se dijagnostikuje i leči oko 100 novih bolesnika sa AML. Tokom desetogodišnjeg perioda, od 2004-2014. godine usavršene su metode dijagnostike, koje su u potpunom skladu sa preporukama WHO klasifikacije i ELN-a (European Leukemia Net). U terapijskom smislu, prateći preporuke svetskih centara, intenzivirano je hemioterapijsko lečenje, kako u indukciji, tako i u konsolidaciji bolesti. Time je stopa CR podignuta sa oko 60%, na 70-75%. Najveći doprinos smanjenju stope mortaliteta tokom jatrogene aplazije koštane srži, nakon indukcione terapije je postignut primenom savremenih principa suportivne terapije, a posebno boljom prevencijom i lečenjem infekcija, kako bakterijskih, tako posebno gljivičnih infekcija.

Rad tima za akutne leukemije Klinike za hematologiju je usmeren na:

- razvijanju metoda za preciznije definisanje prognostičkih i prediktivnih pre-terapijskih markera bolesti, koji bi olakšali izbor najadekvatnijeg indukcionog i postremisionog lečenja (intenzivna hemioterapija, autologa ili alogena transplantacija koštane srži) i
- praćenje minimalne rezidualne bolesti (MRD) tokom lečenja i procena njenog prediktivnog značaja u postremisionom lečenju.

*Klinika za hematologiju, KCS  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

## **PEDESET GODINA TROMBOFILIJE**

*I. Elezović*

Trombofilija povećava rizika venskog tromboembolizma (VTE) i obstetričkih komplikacija. Otkriće urođenog nedostatka AT predstavlja početak izučavanja trombofilija. Kasnije su otkriveni urođeni nedostatak PC i PS. Ove 3 trombofilije se mogu dokazati kod 5-15% bolesnika sa VTE i povećavaju rizik za 8-10 puta.

Usporena inaktivacija FVa pod dejstvom APC uzrokovana je mutacijom gena za FV-G1691A tip Leiden (FVL) koja povećava rizik VTE 3-8 puta kod heterozigota i 40-80 puta kod homozigota. Prevalenca kod belaca je 2-15%, a 25-50% kod bolesnika sa VTE. Polovina pacijenata sa FVL dobije prvu trombozu do pedesete godine i kod polovine ona nastaje sponta-

no. Kod 60% tromboza u trudnoći dokazan je FVL. U toku primene oralnih kontraceptiva povećava rizik VTE 28 puta. Sve četiri trombofilije se nasleđuju autosomno dominantno.

Mutacije gena za protrombin (FII-20210) dovodi do sinteze protrombina čija je aktivnost povećana. Dokazan je kod 2.3% zdravih, 6.2% bolesnika sa VTE.

Mutacija gena za MTHFT (C677T) dovodi do sinteze termolabilnog enzima MTHFR čija je aktivnost 50% manja. Incidenca heterozigota je 30-50% a homozigota oko 12% u populaciji. Dovoljna količina folata u ishrani može da prevenira nastanak hiperhomocisteinemije.

Polimorfizmi PAI-1 promotor gena 4G4G i 4G5G udruženi su sa povećanom koncentracijom PAI-1 u odnosu na 5G5G što se dovodi u vezu sa smanjenjem fibrinoliznog potencijala koji povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti, tromboze i pobačaja.

Polimorfizam gena za  $\beta$  lanac fibrinogena udružen je sa rizikom od tromboza i spontanih pobačaja. Povećana koncentracija FVIII i/ili FIX preko 150% povećava rizik VTE, međutim, za sada nema definisanih genskih mutacija. Nedostatak FXII je po nekim studijama faktor rizika za VTE i komplikacije u trudnoći.

Najčešća stečena trombofilija je izazvana prisustvom antifosfolipidnih antitela kao što su lupus anti-koagulans, antikardiolipinska i anti beta2 glikoprotein-I antitela. Prisustvo antitela uz postojanje tromboze i/ili spontanih pobačaja definiše antifosfolipidni sindrom.

Na trombofiliju treba posumnjati kod ponavljanih tromboza, bez predisponirajućih faktora rizika, kod mlađih, sa porodičnom anamnezom, kod fulminantne neonatalne purpore, nekroze kože izazvane kumarinom, kod tromboza u trudnoći ili postpartalno i kod žena sa ponavljanim spontanim pobačajima.

Intenzivno se ispituje efikasnost LMWH u prevenciji i lečenju VTE i rekurentnih pobačaja kod trombofilija.

*Klinika za hematologiju, KCS*

*Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

## **DA LI JE PRIMENA BIOLOŠKIH LEKOVA KORAK DO IZLEČENJA LIMFOPROLIFERATIVNIH BOLESTI?**

*B. Mihaljević, D. Antić, M. Todorović, J. Bila, B. Anđelić, V. Đurašinović, A. Sretenović, M. Smiljanić, V. Vuković, J. Jeličić*

Aktuelni fokus u lečenju limfoma usmeren je na razvoj bioloških lekova. Razvoj novih terapija ima za cilj ne samo da produži preživljavanje već da se promeni koncept korišćenja nespecifičnih citotoksičnih lekova i da se uvedu novi lekovi koji imaju poboljšanu tumorsku specifičnost ostvaren kroz mehanizam

dejstva usmeren na tumor specifične karakteristike i smanjenu nespecifičnu toksičnost.

Najveći pomak do sada na tom polju je bio uvođenje Rituximaba himeričnog anti CD20 monoklonskog antitela koji indukuje apoptozu preko antitelo-zavisne ćelijske toksičnosti i preko sistema komplementa. U poslednjoj deceniji započeo je razvoj sledeće generacije anti CD20 antitela sa ciljem da se poboljša njihova efikasnost u odnosu na Rituximab kako u prvoj liniji terapije tako i da se prevaziđe rezistencija na Rituximab.

Sa druge strane istraživanja su usmerena i na lekove usmerene na druge antigene na B i T limfocitima, na razvoj radioimunoterapije i konjugovanih preparata koji sadrže citostatik i monoklonsko antitelo, kao i na razvoj imunomodulatornih lekova.

Eprazutumab je humanizovano monoklonsko antitelo usmereno na CD22 koji je uključen u ćelijske procese regulacije preko B ćelijskog receptora. CT-011 humanizovano monoklonsko antitelo usmereno je na PD-1 inhibitrni protein uključen u regulaciju T ćeliji i NK ćelija. Mogamulizumab je potpuno humanizovano monoklonsko antitelo usmereno na CCR4 koji se eksprimira na malignim i regulatornim T ćelijama.

Radioimunoterapija se sastoji od antitela vezanog za radioizotop obezbeđujući i radioterapiju i specifičnu imunoterapiju.

Jedna od najbitnijih dostignuća je spajanje citostatika i monoklonskih antitela. Ova kombinacija deluje tako što se monoklonsko antitelo veže na površinu limfocita zatim ulazi u lizozom a lek se oslobađa u citoplazmu ćelije.

Imunomodulatorni lekovi podrazumevaju dejstvo na signalne puteve u ćeliji prevashodno NF- $\kappa$ B, inhibiciju angiogeneze i dejstvo na tumorsku mikrosredinu

Imajući u vidu sve navedeno može se zaključiti da budućnost lečenja limfoma podrazumeva primenu kombinacije navedenih bioloških lekova kako bi se većim brojem mehanizama delovao na tumorsku ćeliju.

*Klinika za hematologiju, KCS*

*Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

*Institut za medicinsku statistiku i informatiku*

## **SAVREMENO LEČENJE HOČKINOVOG LIMFOMA**

*M. Todorović, B. Anđelić, J. Bila, D. Antić, D. Stanislavljević, J. Jeličić, A. Sretenović, V. Đurašinović, M. Smiljanić, V. Vuković, B. Mihaljević*

Hoćkinov limfom (HL) predstavlja neoplazmu limfnog tkiva koja potiče iz B ćelija germinalnog centra limfnog folikula i karakteriše se prisutnošću malignih Hoćkinovih i Reed-Sternbergovih (RS) ćelija sa karakterističnim imunofenotipom (CD30+, CD15+, CD20-) i odgovarajućim ćelijskim okruženjem. Kla-

**MULTIPLI MIJELOM: NEKAD I SAD**J. Bila, M. Todorović, D. Antić, B. Anđelić,  
V. Đurašinović, A. Sretenović, M. Smiljanić,  
V. Vuković, J. Jeličić, B. Mihaljević

sični HL je prisutan u 95 % slučajeva, dok retka nodularna limfocitima bogata forma bolesti predstavlja drugu kategoriju i za razliku od klasičnog HL ispoljava tipične markere B-limfoidne loze (CD20+, Ig+).

Radi se o potencijalno izlečivoj bolesti sa stopom preživljavanja od preko 80% primenom standardnih terapijskih modaliteta. Međutim lečenje bolesnika sa rezistentnim/relapsirajućim HL, koji predstavljaju prognozno neopvolju kategoriju, postaje znatno kompleksnije i obuhvata primenu visokodozne hemioterapije praćene autolognom transplantacijom matičnih ćelija hematopoeze (TMČH). Takav vid lečenja je standard koji omogućava duže prosečno preživljavanje uz stopu izlečenja nakon transplantacije koja se kreće u rasponu od 40 do 60%, kao i smrtnost vezanu za proceduru manju od 5%. Lečenje recidiva nakon autologne TMČH predstavlja izazov, a prognoza je direktno povezana sa brzinom recidiva nakon transplantacije. Sledeći korak je alogena TMČH koja ima nešto višu stopu mortaliteta, ali se primenjuje sve više zbog uvođenja terapijskih modaliteta redukovano intenziteta koji nisu mijeloablativni. Ciljna terapija monoklonskim antitelom anti CD30 konjugovanog sa monometil auristatinom (Brentuximab vedotin) povećava stopu odgovora kod primarno rezistentnih bolesnika na 75%.

Mi smo evaluirali 70 bolesnika sa rezistentim/relapsirajućim HL lečenih primenom visokodozne hemioterapije sa auto TMČH od 2005-2013. Inicijalna stopa terapijskog odgovora koja je bila 54,3% , povećana je na 75,7% primenom ovog vida lečenja. Prosečno preživljavanje nakon autologne TMČH iznosilo je 39 meseci, a sveukupno prosečno preživljavanje bilo je 61 mesec. Negativni prognostički parametar za dugogodišnje preživljavanje je nepostizanje kompletne remisije na d+100 nakon autologne transplantacije, kao i inicijalni internacionalni prognostički skor (IPS)  $\geq 3$ . Primena post-transplantacionog PET/CT-a je od velikog značaja, jer omogućava procenu metaboličke remisije i značajano je za dalje praćenje/lečenje pacijenata.

Klasični početak svih stručnih publikacija posvećenih lečenju multiplog mijeloma, kao neoplazije najzrelijih B limfocita tzv. plazmocita, jeste da je i pored svih napredaka u terapijskom pristupu, multipli mijelom još uvek neizlečiva bolest. Međutim, uvođenje lekova sa novim, inovativnim mehanizmima delovanja i savremeni terapijski pristup, u potpunosti su izmenili kliničku sliku i tok ove bolesti pretvorivši je u kontrolisano hronično stanje uz postizanje dobrog kvaliteta života i radne osposobljenosti obolelih. Inicijalno, dramatično poboljšanje u lečenju bolesnika sa multiplim mijelomom postignuto primenom visokodozne hemioterapije praćene autologom transplantacijom matične ćelije hematopoeze (MČH) u pokušaju postizanja globalne tumorske redukcije, produženja perioda remisije i ukupnog preživljavanja. Primena novih terapijskih modaliteta kao što su imunomodulatorni lekovi i inhibitori proteazoma imala je za cilj postizanje kompletne remisije kao osnovnog prognostičkog parametra za dužinu preživljavanja. Time je, u cilju prevazilaženja stećene rezistencije i maksimalnog terapijskog efekta, inicirano partnerstvo različitih vidova lečenja, sa direktnim dejstvom na malignu ćeliju, kao i visokospecifičnim delovanjem na mikrosredinu kostne srži i interaktivne mehanizme maligna ćelija-mikrosredina koji omogućavaju rast i preživljavanje mijelomskih ćelija. Savremeno lečenje multiplog mijeloma podrazumeva primenu novih terapijskih modaliteta kombinovanih sa standardnom hemioterapijom u okviru indukcionog lečenja, i visokodoznu hemioterapiju praćenu autologom transplantacijom MČH kao prvu terapijsku liniju kod svih novodijagnostikovanih bolesnika zavisno od njihovih godina, bubrežne funkcije i ličnog stava bolesnika čime se postiže prosečno preživljavanje 7-10 godina. Tradicionalni koncept lečenja bolesnika starijih od 65 godina, podrazumeva primenu istorijske kombinacije melfalan-prednizon (MP) kao osnove hemioterapijskih protokola sa imunomodulatornim lekovima i/ili inhibitorima proteazoma, i zasnovan je na njihovom sinergističkom dejstvu. Krajnji terapijski izbor i dozni režim zavise od individualnog prognostičkog i kliničkog profila bolesnika, zasnovanih na molekularno-genetskom nalazu specifičnih genskih aberacija i komorbiditetnim indeksima, sa krajnjim ciljem višestrukog produženja ukupnog preživljavanja i poboljšanja kvaliteta života obolelih od mijeloma, čime ova bolest poprima karakteristike kontrolisanog hroničnog stanja.

Klinika za hematologiju, KCS  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

## DA LI SE MOŽE PREDVIDETI TOK HRONIČNE LIMFOCITNE LEUKEMIJE?

D. Antić, M. Todorović, J. Bila, B. Anđelić,  
V. Đurašinović, A. Sretenović, M. Smiljanić,  
V. Vuković, J. Jeličić, B. Mihaljević

Hronična limfocitna leukemija (HLL) je najčešći hematološki malignitet čiji klinički tok varira od bolesnika do bolesnika, tako da postoji grupa bolesnika koja nema simptome ili komplikacije bolesti i nikad ne zahteva lečenje, dok sa druge strane postoji grupa bolesnika sa agresivnom formom bolesti koja se karakteriše brзом progresijom i lošim terapijskim odgovorom. U tom smislu je analiziran veliki broj prognostičkih faktora koje možemo podeliti na kliničke i molekularno-biološke.

Klasifikacije Rai i Binet zasnovane su na kliničkim parametrima ali je njihov osnovni nedostatak nemogućnost prepoznavanja bolesnika sa progresivnim tokom bolesti. U parametre aktivnosti bolesti i tumorske mase spadaju: broj limfocita, vreme udvostručavanja broja limfocita, nivo serumske laktat dehidrogenaze (LDH) i beta2 – mikroglobulin ( $\beta_2M$ ). Takođe, brza progresija bolesti je pokazana kod bolesnika sa visokim stepenom ekspresije CD23 (površinskog molekula na malignim limfocitima) kao i povišenim nivoom timidin kinaze (TK) ćelijskog enzima koji ima funkciju u sintezi DNK i verovatno je povezan sa brojem neoplastičnih ćelija u deobi

Kao najprecizniji marker prognoze do sada se pokazala analiza mutacionog statusa za varijabilni region teškog lanca imunoglobulina IgV<sub>H</sub> međutim njegovo određivanje je skupo i zahteva specijalizovane laboratorije. Najznačajniji pomak u kliničkoj praksi kako u prognozi progresije bolesti tako i u odnosu na preživljavanje donelo je uvođenje metode *Fluorescentne in situ hibridizacije* (FISH) kojom kod preko 80% bolesnika može da se utvrdi postojanje hromozomskih abnormalnosti. Najčešće se javljaju delecije 13q, 11q, 17p, 6q i trizomija 12. Trenutno su u toku ispitivanja značaja poremećaja na nivou B ćelijskog receptora, *toll-like* receptora, signalnih puteva PI3K, NF- $\kappa$ B, NOTCH, Wnt/Fzd, kao Hedgehog i Janus kinaza/signalnih prenosioca i aktivatora transkripcije, kao terminalnih događaja aberentne genske ekspresije.

Imajući u vidu da nijedan od svih navedeni parametara sam za sebe nije suveren u prognozi bolesnika sa HLL u poslednje vreme formiraju se prognostički modeli koji objedinjuju markere bolesti i stanja bolesnika.

Klinika za hematologiju, KCS  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu  
Institut za molekularnu genetiku i genetsko inženjerstvo, Univerzitet u Beogradu

## PROTROMBIN „BEOGRAD“- NOVI OBLIK SNAŽNE UROĐENE TROMBOFILIJE

P. Miljić, V. Đorđević

Urođene trombofilije predstavljaju jasno definisane biohemijske ili genetske poremećaje koji su udruženi sa većim rizikom od pojave tromboembolizma. Urođeni deficit antitrombina, proteina C i deficit proteina S prvi put opisani 1965., 1981. i 1984. godine predstavljaju snažna trombofilna stanja jer više od polovine nosilaca ovih poremećaja dobije trombozu vena u toku života. S druge strane, FV Leiden i FII 20210A mutacije koje su prvi put opisane 1994. i 1996. godine predstavljaju slabe trombofilije jer manje od 20% nosilaca ovih mutacija tokom života dobije trombozu. U zadnjih 30 godina nije opisan ni jedan novi oblik snažne trombofilije pa se smatralo da su svi oblici potentnih trombofilija već poznati. Mi smo nedavno opisali jednu porodicu iz naše zemlje kod koje su brojni članovi već u mlađim godinama imali tromboze vena pri čemu su svi poznati uzroci urođene trombofilije bili negativni. Međutim, sekvencioniranje gena za protrombin otkrilo je priustvo do sada nepoznate, c1787G>A mutacije (protrombin „Beograd“) kod svih članova ove porodice koji su imali trombozu. Mutacija je locirana u zadnjem eksonu gena za protrombin i rezultuje zamenom Arg596>Gln. Pozicija Arg596 predstavlja jedno od mesta vezivanja antitrombina za trombin tako da ova mutacija ometa formiranje trombn-antitrombin kompleksa i inaktivaciju trombina antitrombinom. U funkcionalnom testu je i dokazano da je inaktivacija trombina u *in vitro* uslovima kod nosilaca ove mutacije značajno usporena u odnosu na članove porodice koji nisu nosioci mutacije. Na osnovu ovih nalaza pretpostavljen je potpuno novi mehanizam snažne urođene trombofilije uslovljen urođenom rezistencijom trombina na inhibitorno delovanje antitrombina. S obzirom da je ovaj mehanizam opisan par meseci ranije samo kod jedne japanske porodice ovo je prvi slučaj dokazane urođene rezistencije na antitrombin u evropskoj populaciji.

# MINI SIMPOZIJUM INTERVENTNE I VIDEO ENDOSKOPSKE PROCEDURE U LEČENJU BOLESTI DIGESTIVNOG TRAKTA

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu  
Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, Klinika za digestivnu hirurgiju  
– Prva hirurška klinika, KCS

## ANESTEZIJA U MINIMALNO INVAZIVNOJ HIRURGIJI

I. Palibrk, J. Veličković, B. Nenadić

Polazeći od osnovnih postavki minimalno invazivnih hirurških procedura, da se prave i koriste mali otvori na telu, tek toliki da se kroz njih plasiraju kamere i hirurški instrumenti, očekivalo bi se da i anestezija bude što manje zahtevna, odnosno da bude vrlo jednostavna za anesteziologa i za samog bolesnika. Međutim kako su broj i vrsta hirurških laparoskopskih procedura vrlo veliki (abdominalne, ginekološke, ortopedske, urološke, otorinolaringološke, vaskularne...) a njihov uticaj na bolesnikovo telo i organe različiti, tako i anestezije kod ovih bolesnika nisu jednostavne i uniformne.

Sve ono što minimalno invazivne hirurške procedure, na prvom mestu laparoskopске, čini specifičnim ima velikog uticaja na izvođenje anestezije. Intraoperativni položaj bolesnika (Trendelenburgov ili anti Trendelenburgov položaj), povišeni intraabdominalni pritisak, hiperkarbija, hlađenje, imaju različite fiziološke efekte na organizam. Na prvom mestu dolazi do promene centralnog venskog pritiska i promene udarnog volumena srca te kao posledicu toga imamo i poremećenu dopremu i korišćenje kiseonika u različitim organima i delovima tela.

Preoperativna priprema bolesnika se vrši po svim pravilima kao i za druge hirurške intervencije. Primenjena anesteziološka procedura se određuje u zavisnosti od komorbiditeta bolesnika i predviđene hirurške intervencije.

Procenjuje se odnos rizika i dobiti za svakog bolesnika ponaosob. Za one kod kojih se primenjuje pneumoperitoneum a imaju značajan kardiorespiratorni komorbiditet ili značajan ventilatorno perfuzioni šant ili povišen intrakranijalni pritisak potrebno je proceniti da li je bolje primeniti otvorenu hiruršku metodu.

I za ovu vrstu hirurških intervencija potrebna je profilaktička primena antibiotika, kao i profilaksa tromboze dubokih vena. Pacijenti treba da su ade-

kvatno hidrirani kako bi bili hemodinamski stabilni tokom uvida u anesteziju kao i tokom promene položaja i pojave povišenog intraabdominalnog pritiska tokom primene pneumoperitoneuma.

Tokom uvida u anesteziju potrebno je da se izbegne uduvanje vazduha u želudac. Radi prevencije toga, po uspavlivanju bolesnika i intubaciji, plasira se nazogastrična sonda kako bi se evakuisala sva tečnost ili gas iz želuca i tako smanjio rizik za perforaciju šupljih organa tokom plasiranja troakara.

Tokom insuflacije gasa moguća je pojava hemodinamske nestabilnosti, a ako se koristi ugljen dioksid i do pojave respiratorne acidoze sa hiperkarbijom.. Tada koristimo povećan disajni volumen, veću frekvenciju disanja i pozitivni pritisak na kraju ekspirijuma u cilju korekcije ovog kiselinsko baznog poremećaja. Poželjno je izbegavati korišćenje azot oksidula.

Kod dugotrajnih intervencija potrebno je zagrevati bolesnika kako ne bi došlo do značajnog sniženja telesne temperature. Postoperativno su najčešće dovoljni analgetici iz grupe NSAID.

Ova vrsta hirurgije uz adekvatnu anesteziju donosi operisanim bolesnicima velike prednosti i komfor tokom postoperativnog oporavka. Takođe značajno snižava troškove lečenja prvenstveno zbog bržeg oporavka.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu  
Odeljenje za minimalno invazivnu hirurgiju gornjeg digestivnog trakta,  
Klinika za digestivnu hirurgiju - Prva hirurška klinika, KCS

## MINIMALNO INVAZIVNA HIRURGIJA JEDNJAKA I ŽELUCA – ISKUSTVO ODELJENJA ZA MINIMALNO INVAZIVNU HIRURGIJU GORNJEG DIGESTIVNOG TRAKTA KLINIKE ZA DIGESTIVNU HIRURGIJU KCS

M. Bjelović, B. Špica, D. Gunjić, M. Veselinović, T. Babić

Odeljenje za minimalno invazivnu (MI) hirurgiju gornjeg digestivnog trakta u Klinici za digestivnu hirurgiju oformljeno je sa ciljem podsticaja daljeg razvoja minimalno invazivne hirurgije. Minimalno invazivna (laparoskopска i torakoskopска) hirurgija gornjeg digestivnog trakta se u Centru za hirurgiju

jednjaka Klinike za digestivnu hirurgiju KCS razvijala od 2004. godine kada je učinjena prva laparoskopjska Nissen fundoplikacija u cilju lečenja hijatus hernije i GERB. 2006 godine učinjena je prva laparoskopjska operacija ahalazije kardije. Od 2009 godine, kao standardna procedura radi se minimalno invazivna ezofagektomija (hibridna proedura) u lečenju malignih tumora jednjaka. Danas se kao standardne minimalno invazivne operacije rade laparoskopjska resekcija želuca, subtotalna i totalna gastrektomija i mnoge druge operacije, a iza nas do sada stoje stotine urađenih naprednih laparoskopjskih i torakoskopjskih procedura. Na odeljenju se godišnje uradi preko 270 operacija, od kojih preko 30% laparoskopjskim pristupom, sa tim da je trend povećavanja udela minimamlnio invzavne hirurgije u stalnom porastu. Deo rezultata već je saopšten na skupovima u inostranstvu i publikovan u stručnim časopisima.

Kako je prva napredna MI operacija bila operacija hijatus hernije, u radu prezentiramo rezultate i iskustvo stečeno posle 200 laparoskopjskih operacija hernije hijatusa jednjaka.

108 (54%) pacijenata imalo je aksijalnu herniju (tip I), 30 (15%) je imalo mešovitu herniju (tip III), 62 (31%) gigantsku paraezofagealnu herniju (PEH), a 27 (13.5%) pacijenata imalo je hronični volvulus želuca. Kod 154 (77%) pacijenata učinjena je Nissen fundoplikacija. Kod 26 (13%) pacijenata Nissen fundoplikacija kombinovana je sa elongacijom jednjaka zbog sekundarno kratkog jednjaka (Collis-Nissen operacija), a kod 17 (8.5%) zadnja parcijalna fundoplikacija (Topuset). Primarna retroezofagealna sutura kruseva učinjena je kod 164 (82%) pacijenata, sutura po modifikacija Klivlend Klinike učinjena je kod 27 (13.5%) pacijenata, kod 4 (2%) pacijenta učinjena je hijatoplastika sintetskom mrežicom, kod 1 (0.5%) primarna sutura uz korišćenje obloge (pledžet), a kod 4 (2%) hijatoplastika uz korišćenje autologog grafta fascije late. Anatomski recidiv koji uzrokuje ponovnu pojavu simptoma (što je indikacija za ponovnu hiruršku intervenciju) konstatovan je kod 5 pacijenata (2.7%).

Na osnovu analize rezultata možemo zaključiti da je laparoskopjska operacija hernije hijatusa jednjaka tehnički zahtevna hirurška procedura koja je udružena sa dobrim i odličnim rezultatom kod preko 90% pacijenata, što je rezultat uporediv sa najboljim serijama u kojima su analizirani rezultati otvorene hirurgije.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu  
Klinika za digestivnu hirurgiju – Prva hirurška klinika, KCS

## RADIOFREKVENTNA ABLACIJA PRIMARNIH I SEKUNDARNIH TUMORA JETRE – ISKUSTVO PRVE HIRURŠKE KLINIKE

D. Galun, D. Mašulović, D. Basarić, M. Žuvela,  
A. Bogdanović, N. Bidžić, P. Bulajić, M. Milićević

Radiofrekventna ablacija (RFA) je minimalno invazivan vid lečenja primarnih i metastatskih tumora jetre. Procedura se izvodi perkutano ili kao laparoskopjska ili otvorena hirurška procedura pod ultrazvučnim (UZ) ili CT navođenjem. Kada se izvodi perkutano bolesnici mogu biti u analgosedaciji čime se izbegava opšta anestezija. Danas je RFA alternativa resekciji jetre kod bolesnika sa malim tumorima jetre ili kod bolesnika sa kompromitovanom funkcijom jetre. Kod selektovanih bolesnika sa hepatocelularnim karcinomom (HCC) u ranom stadijumu bolesti, RFA može biti prva terapijska opcija.

U periodu juni 2011 – juni 2014. godine, 24 bolesnika sa primarnim i metastatskim tumorom jetre (16 bolesnika sa HCCom i 8 bolesnika sa metastatskim tumorom) lečeno je perkutanom RFA na Klinici za Digestivnu hirurgiju KCS u Beogradu. Sve bolesnike je lečio isti tim lekara sastavljen od interventnog radiologa i hepatalnog hirurga. Kod svih bolesnika RFA je urađena UZ navođenjem po standardizovanom protokolu upotrebom „cool-tip®“ RF igle sa 3 cm aktivnim vrhom. Svi bolesnici uključeni u studiju ispunili su sledeće kriterijume: (a) izostanak ekstrahepatičnog širenja bolesti; (b) prisustvo tumora dimenzija manjeg od 5cm; (c) postojanje adekvatne funkcionalne hepatične rezerve; (d) izostanak obstruktivne žutice; i (e) odsustvo simultane operative procedure na drugim organima.

Merenje pre i post proceduralnog profila enzima jetre ukazuje da su se post-proceduralne vrednosti aspartat aminotransferaze (AST) i alanin aminotransferaze (ALT) normalizovale 3. post-proceduralnog dana. Post-proceduralna hospitalizacija je bila 2.5 dana (2-8). Post-proceduralne komplikacije su bile sledeće: blagi bol kod svih bolesnika, nekroza kože na mestu uboda igle kod 5 bolesnika i prolazna hepatična insuficijencija kod 1 bolesnika. Za vreme perioda praćenja jedan bolesnik sa HCCom je dodatno lečen transarterijskom hemoembolizacijom budući da je tretirani tumor bio veći od 3cm (42mm). Inkompletna ablacija je konstatovana kod 2 bolesnika a rešena je resekcijom jetre kod jednog bolesnika i ponovljenom RFA kod drugog bolesnika.

Perkutana RFA može biti adekvatna terapijska opcija za pažljivo selektovane bolesnike kada se sprovodi u tercijarnoj ustanovi od strane multidisciplinarnog



tima. Ovu proceduru karakteriše minimalan morbiditet istovremeno pružajući kurativno lečenje za selektovanu grupu bolesnika.

*Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu  
Klinika za digestivnu hirurgiju – Prva hirurška klinika, KCS  
Klinika za hematologiju KCS*

## **MINIMALNO INVAZIVNA HIRURGIJA HEMATOLOŠKIH OBOLJENJA SLEZINE**

*S. Matić, N. Grubor, V. Miličić, M. Petrović,  
D. Antić, I. Elezović*

Laparoskopska splenektomija kao minimalno invazivna operacija se primenjuje kao procedura izbora u hirurškom lečenju benignih hematoloških oboljenja slezine na Prvoj hirurškoj klinici Kliničkog Centra Srbije od 2006. godine.

Cilj rada je prikaz hirurške tehnike i iskustva nakon 88 konsekutivno izvedenih laparoskopskih splenektomija zbog hematoloških oboljenja slezine.

Delom retrospektivnom i delom prospektivnom analizom prikazani su rezultati laparoskopske splenektomije u hirurškom lečenju bolesnika sa benignim hematološkim oboljenjima slezine u periodu od 2006 – 2014. godine na Klinici za digestivnu hirurgiju – Prvoj hirurškoj klinici KCS. Dijagnostika i inicijalno lečenje ovih bolesnika primarno su vršeni od strane hematologa, dok je odluka o potrebi za operacijom donošena konzilijarno od strane hematologa i hirurga. Operacija je podrazumevala oslobađanje slezine od njenih peritonealnih veza, podvezivanje i presecanje krvnih sudova hilusa slezine i vađenje preparata slezine iz trbuha nakon fragmentacije u polietilenskoj kesi kompletno laparoskopskim pristupom. Analizirani preoperativni parametri su pored inicijalnog hematološkog oboljenja i demografskih karakteristika, obuhvatali tip i trajanje konzervativnog lečenja i broj trombocita pre operacije. Analizirani intraoperativni parametri sadržali su trajanje operacije, način hirurškog zbrinjavanja krvnih sudova hilusa slezine, detekciju akcesornih slezina, intraoperativne komplikacije, gubitak krvi i procenat konverzija u otvorenu proceduru. Uspeh hirurškog lečenja procenjivan je na osnovu dužine oporavka nakon operacije, analize postoperativnih komplikacija i potrebe za dodatnom konzervativnom terapijom.

Najčešća hematološka indikacija za operaciju u ispitivanog grupi bolesnika bila je imunološka trombocitopenična purpura (ITP) kod 83 bolesnika, dok su preostali bolesnici operisani zbog kongenitalne sferocitoze (3), autoimune hemolitičke anemije (1) i trombotične trombocitopenične purpure (TTP, 1 bolesnik). Laparoskopska operacija je uspešno izve-

dena kod 82 od 88 operisanih bolesnika, dok je kod preostalih 6 izvedena konverzija u otvorenu proceduru. Prosečno trajanje operacije bilo je 82 (55-135) minuta. Kod 20 pacijenata detektovane su akcesorne slezine (1-3) koje su takođe hirurški odstranjene. Dva bolesnika su umrla usled neutropenije i fulminantne sepse bez direktnih hirurških uzroka. Kod ostalih bolesnika nisu registrovane neposredne postoperativne komplikacije koje bi zahtevale reoperaciju. Prosečna dužina postoperativne hospitalizacije iznosila je 5.9 dana. Dugoročno dobri rezultati lečenja bez potrebe za dodatnom terapijom postignuti su kod 68 bolesnika sa ITP-om (82.9%), dok je kod preostalih postojala potreba za dodatnom konzervativnom terapijom od strane hematologa.

Laparoskopska splenektomija predstavlja efikasan i siguran hirurški pristup kod bolesnika sa benignim hematološkim oboljenjima slezine gde ne postoji nje-  
no izrazito uvećanje.

*Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu  
Klinika za digestivnu hirurgiju – Prva hirurška klinika, KCS*

## **LAPAROSKOPIJA U KOLOREKTALNOJ HIRURGIJI**

*G. Barišić, M. Popović, S. Đurđević, Z. Krivokapić*

Cilj hirurškog lečenja je oduvek bio da se sa manjom jatrogenom traumom postigne bolji rezultat u lečenju hirurških bolesti. Nekada je ove ciljeve teško ostvariti jer su često obrnuto proporcionalni, pogotovo kada se radi o lečenju malignih bolesti. Gotovo po pravilu, kada je potrebna veća radikalnost, to su operacije bile opsežnije a hirurška trauma veća. U poslednjih 30 godina dolazi do snažnog razvoja koncepta minimalno invazivne hirurgije te je od 1991 godine, kada je uradjena prva laparoskopska kolorektalna operacija, ova metoda u mnogim ustanovama postala dominantan vid hirurškog lečenja. Ciljevi lečenja su isti kao i u klasičnoj hirurgiji. Kada su u pitanju onkološke operacije to je poboljšanje onkoloških rezultata koji se mere stopom petogodišnjeg preživljavanja i lokalnog recidiva. Ne manje važni su i kratkoročni rezultati odnosno postoperativni morbiditet, mortalitet ali i brzina oporavka, dužina hospitalizacije, gubitak krvi, procenat kasnih komplikacija i kvalitet života bolesnika.

U brojnim studijama je jasno pokazano da laparoskopska hirurgija nije inferiorna u odnosu na klasičnu kada se komparira bilo koji navedeni parametar te da je u nekim segmentima pokazala znatno bolje rezultate. Laparoskopska hirurgija je u brojnim prospektivnim studijama i meta analizama pokazala

superiornost kada su u pitanju kratkoročni rezultati kao što su postoperativni bol, plućna funkcija, trajanje postoperativnog ileusa, brzina postoperativnog oporavka i dužina hospitalizacije kao i bolji kvalitet života. Laparoskopske operacije traju duže ali je intraoperativni gubitak krvi manji u odnosu na klasične operacije. Dugoročni, pre svega onkološki rezultati su dugo bili predmet rasprave jer se smatralo da se laparoskopskom hirurgijom ne može postići ista radikalnost lečenja kao u klasičnoj hirurgiji. Prospektivne randomizovane studije i meta analize su jasno pokazale da je stopa lokalnog recidiva nakon laparoskopskih resekcija ista kao i kod klasične hirurgije (5.2% vs. 5.3%). Nema statistički značajne razlike ni kada su u pitanju stope recidiva na mestu portova odnosno u predelu laparotomijske rane, peritonealnih depozita ( $p = 0.16$ ) ili udaljenih metastaza (13.2% vs. 12.6%). Nisu registrovane značajne razlike ni u petogodišnjem preživljavanju između laparoskopskih i klasičnih operacija (kancer specifični mortalitet 13.4% vs. 14.4%; ukupni mortalitet 23.7% vs. 25.5%). Pored onkološke hirurgije, laparoskopske resekcije debelog creva se danas široko primenjuju i u lečenju benignih bolesti kao što su inflamatorne bolesti creva, familijarna polipoza, hranična opstipacija, prolaps rektuma...

Na III odeljenju I hirurške klinike su u periodu 2011-2014 urađene 53 laparoskopske kolorektalne operacije. Većina operacija (49) je urađena zbog tumora debelog creva. Urađene su 4 leve hemikolektomije, 2 amputacije rektuma po Milesu, 1 resekcija rektuma po Hartmanu, 3 parcijalne resekcije kolona, 23 gornje resekcije rektuma, 14 niskih resekcija rektuma, od toga 2 sa protektivnom ileostomom i 4 rektopleksije zbog prolapsa rektuma. Kod tri pacijenta (5.6%) je urađena konverzija u klasičnu proceduru. Nije bilo mortaliteta kao ni komplikacija koje zahtevaju reoperaciju. Kod dva pacijenta (3.7%) je registrovana pojava kile na mestu porta.

Laparoskopska kolorektalna hirurgija je dokazala svoju vrednost jer je sigurna, dugoročni rezultati su isti, dok je u pogledu kratkoročnih rezultata superiorna u odnosu na klasičnu hirurgiju.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu  
Odeljenje radiologije, Klinika za digestivnu hirurgiju – Prva hirurška klinika, KCS

## INTERVENTNA RADIOLOGIJA U DIGESTIVNOJ HIRURGIJI

Đ. Šaranović, A. Đurić Stefanović, D. Mašulović,  
D. Vasić, Z. Marković

Prikazati mogućnosti i sopstvena iskustva u paliativnom lečenju gastrointestinalnih stenoza minimalno invazivnim interventno-radiološkim metodama

Od januara 1996. do maja 2014. balon dilatacijom i/ili plasiranjem stenta pod kontrolom rendgenske skopije lečeno je ukupno 1115 inoperabilnih bolesnika (826 muškaraca i 289 žena), prosečne starosti 59 godina (sa intervalom od 15 do 83 godine). Od toga je bilo 725 karcinoma jednjaka, 107 karcinoma kardije, 23 karcinoma pilorusa želuca, 12 malignih stenoza duodenuma, 9 stenoza na ezofagojejunu anastomozi (6 fibroznih i 3 recidiva), 6 stenoza na ezofagogastro anastomozi (3 fibrozne i 3 recidiva), 2 na ezofagokolostomozama (2 fibrozne), 11 karcinoma rektuma, 5 stenoza na kolorektostomozama (3 fibrozne i 2 recidiva), 3 karcinoma sigmoidnog kolona, 43 karcinoma traheje i/ili bronha sa zahvatanjem jednjaka, 39 ahalazija, 76 peptičkih stenoza jednjaka, 21 korozivna stenoza jednjaka, 3 stenozе jednjaka usled epidermolizis buloza, 2 urođene membrane jednjaka, 28 ezofagealnih benignih fistula.

Plasirano je 39 trajnih samoširećih nepokrivenih metalnih ezofagealnih stentova, 781 trajni samošireći pokriveni metalni ezofagealni stent bez valvule, 107 pokrivenih metalnih samoširećih stentova za jednjak sa antirefluksnom valvulom, 9 nepokrivenih trajnih metalnih duodenalnih stentova, 17 trajnih metalnih samoširećih pokrivenih rektalnih stentova, 34 privremena plastična ezofagealna stenta, 12 biodegradabilnih ezofagealnih stentova. Urađeno je 676 balon dilatacija u sklopu pripreme za plasiranje stenta i 794 balon dilatacije kao jedini način lečenja benignih stenoza.

Prosečno olakšanje disfagije po Atkinsovoj skali nakon plasiranja stenta je bilo 2,9 (od moguća 4). Prosečno preživljavanje u inoperabilnih karcinoma jednjaka nakon plasiranja stenta je bilo 13 meseci (u intervalu od 1 do 23 meseca). Slobodna defekacija u bolesnika sa mehaničkom malignom preproceduralnom stenozom rektosigmoidnog tipa postignuta je u svih tretiranih bolesnika.

Prosečan period do konačne kolorektalne hirurgije, nakon plasiranja stenta, je iznosio 3,2 meseca (interval od 1,4 do 3,5 meseci). Svi bolesnici sa fistulama su postproceduralno bili bez znakova ekstraluminalnog prodora). Neuspelo plasiranje stenta je bilo u 8

bolesnika (svi sa duodenalnom stenozom). Migracija stenta je konstatovana u 23 pacijenta (14 sa stentom u karcinomu kardije, 4 sa stentom na benignoj stenozu jednjaka i 5 sa stentom na području fistule jednjaka), prosečno 5 dana nakon plasiranja (sa intervalom od 1 do 17 dana). Prerastanje/prorastanje stenta malignim tkivom je konstatovano u 43 bolesnika sa karcinomom jednjaka (prosečno nakon 2,6 meseci sa intervalom od 1,1 do 4,7 meseci). Fraktura stenta je konstatovana u 2 bolesnika (oba sa malignim stentom u jednjaku). U 8 bolesnika sa biodegradabilnim stentom jednjaka je konstatovana značajna restenoza na bazi izražene hiperplastične fibrozne reakcije. Napravljeno je 14 perforacija u toku balon dilatacije jednjaka. Smrtni ishod se desio u 1 pacijenta nakon balon dilatacije jednjaka.

U inoperabilnih pacijenata sa organskom malignom i/ili benignom stenozom gastrointestinalnog trakta minimalno invazivno – interventno radiološko palijativno lečenje balon dilatacijom i/ili plasiranjem stenta pod kontrolom rendgenoskopije je jednostavno, uspešno i sigurno. Komplikacije su moguće, retke i interventno radiološki i/ili endoskopski u najvećem broju slučajeva rešive (ponovnom dilatacijom, stentovanjem ili vađenjem stenta. Najteže komplikacije (perforacija, smrtni ishod) su posledica neadekvatne i loše tehnike rada.

*Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu  
Klinika za digestivnu hirurgiju – Prva hirurška klinika, KCS*

## **INTERVENTNE ENDOSKOPSKE PROCEDURE U HIRURGIJI GORNJEG DIGESTIVNOG TRAKTA**

*D. Stojakov, B. Špica, O. Skrobić, M. Bjelović, P. Peško*

Brojni su razlozi zbog kojih hirurzi koji se bavi ezofagogastričnom hirurgijom treba da ovlada endoskopskim veštinama. Razlog nije samo postavljanje ili provera već postavljene dijagnoze, već i precizno definisanje terapijskog plana, a u određenim situacijama endoskopija u tome može imati presudnu ulogu. Postoje brojne situacije kada endoskopski pregled jednjaka / želuca prerasta iz dijagnostičke u terapijsku proceduru. U radu su analizirane neke od tih situacija, pri čemu je akcenat na indikacijama, tehnicima, te prevenciji i rešavanju eventualno nastalih komplikacija interventnih endoskopskih procedura.

Ekstrakcija stranog tela u jednjaku – Različita strana tela (bolus hrane, delovi zubne proteze, novčići, baterije, i dr.) mogu biti zaglavljena u jednjaku, obično u visini njegovih fizioloških ili patoloških suženja. Velika većina stranih tela jednjaka se može bezbedno odstraniti endoskopskom tehnikom, bilo pomoću ri-

gidnog ili fleksibilnog ezofagoscopa. Poštovanje principa bezbednog rada, pri čemu se prvenstveno misli za adekvatnu zaštitu disajnog puta tokom intervencije i prevenciju povrede zida jednjaka, te iskustvo endoskopiste, su osnovni uslovi da bi se intervencija uspešno izvela.

Bužiranje i pneumatska (balon) dilatacija stenozе jednjaka – Neophodna je prethodna radiološka i endoskopska evaluacija prirode i anatomije stenozе. Tehnike dilatacije bužijama obično se izvode uz upotrebu žice-vodilje, uz postepeno povećanje dijametra bužija (poštuje se tzv. pravilo trojke), i obaveznu endoskopsku i po potrebi fluoroskopsku kontrolu. Osnovna prednost balon dilatacije je isključivo radijalno dejstvo sile u visini stenozе, te mogućnost fluoroskopskog praćenja toka dilatacije. Uvek treba imati na umu mogućnost perforacije jednjaka tokom procesa dilatacije stenozе jednjaka.

Postoperativni endoskopski pregled nakon ezofagogastrične resekcije i rekonstrukcije – Endoskopski pregled se može bezbedno izvesti u bilo kom momentu nakon učinjene operacije, i prvenstveno omogućava proveru vitalnosti konduita i integriteta ezofagealne anastomoze. U slučaju postojanja dehiscencije anastomoze jednjaka i konduita (neki od segmenata digestivnog tubusa) presudna je procena da li tretman može biti konzervativan (endoskopska lavaža perianastomotskog apscesa, endoskopska transanastomotska drenaža, plasiranje ezofagealnog pokrivenog stenta).

Perkutana endoskopska gastrotoma (PEG) je tehnički relativno jednostavna procedura koja omogućava endoskopsko uvođenje gastrostomijskog katetera u cilju sprovođenja dugotrajne enteralne ishrane kod pacijenata koji nisu u mogućnosti da se hrane per os. Prikazana je tehnika izvođenja procedure i moguće komplikacije.

Endoskopsko plasiranje dekompresivnih / nutritivnih sondi – Česte su kliničke situacije u digestivnoj hirurgiji gde postoji potreba za endoskopskim plasiranjem dekompresivnih i nutritivnih sondi, pre-, intra- ili postoperativno. Rutinska primena gastrojejunalne sonde kod pacijenata sa teškom formom akutnog pankreatitisa omogućava istovremenu dekompresiju želuca i primenu rane postpilorične enteralne ishrane, a slično je i kod nekih anastomotskih dehiscencija nakon kompleksnih hirurških procedura na gornjem digestivnom traktu. Endoskopsko plasiranje nutritivnih sondi u slučajevima postojanja dehiscencije ezofagealne / gastrične anastomoze omogućava enteralnu ishranu pacijenta u periodu sanacije dehiscencije kada peroralni unos nije dozvoljen.

# MINI SIMPOZIJUM

## PROCENA RIZIKA OD PUTOVANJA AVIONOM KOD BOLESNIKA SA RESPIRATORNIM OBOLJENJIMA

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu  
Klinika za pulmologiju, KCS

### FIZIOLOGIJA DISANJA NA VELIKOJ NADMORSKOJ VISINI

V. Žugić

Pod velikom nadmorskom visinom uglavnom se podrazumevaju mesta iznad 3000 m, a pod ekstremno velikom nadmorskom visinom mesta iznad 6000 m. Fiziologija disanja na tim visinama prolazi kroz adaptacione promene koje se nazivaju aklimatizacija. Osnovni uzrok potrebe za aklimatizacijom je hipoksemija uzrokovana smanjenim parcijalnim pritiskom kiseonika u vazduhu ( $PAO_2$ ), što je posledica pada atmosferskog pritiska sa povećanjem visine. Osnovni odgovor organizma na smanjeni  $PAO_2$  je hiperventilacija zbog stimulacije perifernih hemoreceptora, posebno u karotidnim telima. Hiperventilacija, sa svoje strane, dovodi do hipokapnije i respiratorne alkaloze, koja se ubrzo koriguje povećanom ekskrecijom bikarbonata bubrezima. Na velikim nadmorskim visinama dolazi do blagog smanjenja vitalnog kapaciteta zbog, takođe, blagog slabljenja snage respiracijske muskulature, dok protoci kroz disajne puteve nisu smanjeni i pored slabosti respiratorne pumpe zbog smanjenja gustine vazduha. Hipoksemija i hipoksija tkiva uzrokuju i plućnu vazokonstrikciju, što zajedno sa refleksnom tahikardijom i povećanim sistolnim volumenom dovodi do prolazne plućne hipertenzije koja retko ima klinički značaj, ali se može manifestovati pri većoj fizičkoj aktivnosti neaklimatizovanih osoba. Sve navedeni mehanizmi u roku od nekoliko dana dovode do aklimatizacije osobe koja živi na nižim nadmorskim visinama. Međutim, u određenom, ne tako malom broju slučajeva, dolazi do akutnih poremećaja zdravstvenog stanja kod neaklimatizovanih osoba. U te poremećaje spadaju akutna visinska bolest i njen teži oblik akutni edem mozga, kao i akutni plućni edem. U većini slučajeva ovi poremećaji su blagi i leče se spuštanjem osobe na niže nadmorske visine i primenom kiseonika. Retko, mogu dovesti do ozbiljnih komplikacija kada se primenjuje i specifična terapija.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu  
Klinika za pulmologiju, KCS

### KONTRAINDIKACIJE ZA PUTOVANJE AVIONOM, SMERNICE I MEĐUNARODNI PROPISI

D. Pešut

U odgovoru na želje i potrebe plućnih bolesnika za putovanjem avionom, lekari se susreću sa kompleksnim problemima. Od njih se očekuje da procene individualni rizik i katkad i potrebu za obezbeđivanjem nadoknade kiseonika ovim bolesnicima. Transmisija zaraznih bolesti koje se prenose putem vazduha među ljudima koji borave u zatvorenom prostoru kakve su avionske kabine, uvek je bila poseban predmet interesovanja zdravstvenih radnika i javnosti uopšte, posebno u sezoni godišnjih odmora i putovanja do udaljenih odredišta. Veliku pažnju su izazvale tuberkuloza od početka 1990-ih godina do danas, a posebno, SARS-a 2003. godine, jer se radilo o smrtonosnoj bolesti nepoznatog uzroka. Rizik od zaraze zavisi od koncentracije infektivnog agensa u vazduhu, izloženosti izvoru zaraze – udisanja zaraženog vazduha i individualne prijemčivosti za bolest. Rizik od prenošenja infekcije vazduhom pri boravku u avionskoj kabini je veoma mali i ograničen je na one putnike koji su bili u sasvim bliskom kontaktu sa obolelim i/ili bližem kontaktu (putnici u istom redu i dva reda ispred i iza reda u kojem je zaradni bolesnik). U slučaju da poletanje kasni više od 30 minuta, neophodno je da se obezbedi adekvatna ventilacija radi smanjenja koncentracije potencijalnih zaraznih jezgara u vazduhu. Ovo je regulisano međunarodnim pravilnikom. Nema dokaza da recirkulacija vazduha u kabini olakšava prenošenje zaraze.

Neke od međunarodnih smernica iz oblasti vazduhoplovnog saobraćaja preciziraju uslove putovanja za obolele. Tako, nije dozvoljeno putovanje obolelima od rezistentne tuberkuloze, a svim obolelima od tuberkuloze u period zaraznosti. Apsolutno je medicinski kontraindиковano putovanje obolelima od skorašnjeg ili nesanimiranog pneumotoraksa. Ostali plućni bolesnici, a naročito oni sa već ispoljenom respiracijskom insuficijencijom treba da se pridržavaju pravila koja podrazumevaju stupanje u vezu sa aviokompanijom

pre leta, obaveštavanje o svom zdravstvenom stanju i informisanje o mogućnostima nadoknade kiseonika tokom leta, naponu struje u priključcima letelice gde bi aparat za potporu disanja tokom putovanja trebalo da bude priključen i drugo. Kako se značajan individualni rizik pri letu avionom svodi na mogućnost nastanka hipoksije, poseban deo istraživanja u ovoj oblasti posvećen je savremenim metodama predviđanja hipoksije i mogućnostima nadoknade kiseonika tokom putovanja avionom.

*Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu  
Klinika za pulmologiju, KCS*

## **METODE ZA PREDVIĐANJE HIPOKSIIJE**

*Lj. Nagorni Obradović*

Da bi se procenio rizik od hipoksije kod bolesnika sa hroničnim plućnim bolestima osmišljene su različite metode za predviđanje hipoksije. Jedna od savetovanih metoda je udisanje hipoksične smeše gasova, koja se naziva „hipoksični izazov“ tokom koje se imitira vrednost parcijalnog pritiska kiseonika u arterijskoj krvi ( $P_{a,02}$ ) prilikom putovanja avionom. Druga mogućnost ispitivanja je korišćenjem hipobaričnih komora ali se one češće koriste u istraživačke svrhe a ne za rutinsku procenu kod bolesnika. Nedostatak ove metode je što su komore glomazne a mnogi bolesnici u njima mogu da imaju klaustrofobične događaje.

Istraživanja su pokazala da nije bilo razlika u rezultatima za predviđanje hipoksije, primenom bilo udisanjem hipoksične smeše ili metodom hipobarične komore. Ispitivanja su sprovedena i kod zdravih osoba i kod bolesnika sa stabilnim stanjem hronične opstruktivne bolesti pluća.

Većina studija su za merenje  $P_{a,02}$  analizirali gasove u arterijskoj krvi i na taj način posmatrali stepen nedostatka kiseonika. Analiza kiseonika u arterijskoj krvi je zlatni standard za određivanje hipoksemije ali se ovaj postupak svrstava u grupu agresivnih ispitivanja. Takođe je metoda zahtevna jer podrazumeva analizu odmah posle uzimanja uzorka. Korišćenje pulsno oksimetra za procenu nedostatka kiseonika u krvi se preporučuje kao jednostavnija metoda koja nije agresivna i koja bi mogla da bude alternativna već navedenoj.

Ispitivanja su pokazala da dužina putovanja avionom ne utiče značajno na stepen hipoksije.

Ispitivanje pokazuje da i oni bolesnici koji imaju rizik od pojave hipoksije tokom leta takođe mogu da putuju avionom uz dodavanje kiseonika. Savetuje se da bolesnici koji imaju težak oblik plućne bolesti a ne koriste kiseoničnu terapiju treba da prođu metode za

procenjivanje hipoksije. Ukoliko se ispolje hipoksični simptomi tokom testiranja, preporučuje se kiseonična potpora u toku leta avionom. Oni koji nemaju simptome tokom metode procene hipoksije, mogu da putuju bez kiseonika ali sa mogućim stalnim praćenjem stepena hipoksije tokom leta ili pripravnosti za korišćenje kiseoničnog uređaja.

Potrebna su dalja istraživanja u oblasti sprovođenja metoda za predviđanje hipoksije tokom putovanja avionom kako bi se predvideli bolesnici koji će razviti simptome ili će imati akutno pogoršanje zbog hipoksije u toku leta avionom. Putovanje avionom je za većinu osoba sa hroničnim plućnim bolestima bezbedno.

*Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu  
Klinika za pulmologiju, KCS*

## **NADOKNADA KISEONIKA ZA VREME LETA AVIONOM**

*B. Milenković*

Smanjenje pritiska u avionskim kabinama može da izazove hipoksemiju i pogoršanje dispneje kod bolesnika sa hroničnim plućnim obolenjem. Najbrojniji su bolesnici sa hroničnom opstruktivskom bolešću pluća (HOBP) od kojih četvrtina ima pogoršanje dispneje tokom leta avionom. Kod njih je rizik od doživljavanja dispneje u toku leta skoro sedam puta veći nego u kontrolnoj grupi osoba koje nemaju HOBP. Zapažena je značajna povezanost između intenziteta dispneje u toku leta i dispneje izmerene MRC skalom na nivou mora. Takođe, desaturacije zapažene tokom šestominutnog testa hodanjem (6MVT) su povezane sa intenzitetom simptoma tokom leta. Stoga se može pretpostaviti da će za vreme leta pacijenti sa dispnejom i hipoksemijom, a oboleli od HOBP i drugih hroničnih plućnih bolesti, imati manje simptoma ukoliko koriste dopunski kiseonik.

Mnoge aviokompanije imaju posebne informativne brošure za putnike sa fizičkim i mentalnim oštećenjima. Ipak, radi optimalne podrške je neophodno individualno savetovanje pacijenata koji ima plućno oboljenje, a planiraju putovanje avionom.

Ukoliko pacijent ima poremećaj ventilacije, potrebno je obezbediti dodatnu jedinicu kiseonika koja treba da preko nosne kanile isporučuje do 5 litara kiseonika u minuti. Idealno bi bilo da se tokom oksigenoterapije koristi pulsni oksimetar i tako proverava postignuta saturacija. Takođe, mogu se koristiti i uređaji sa kontinuiranim pozitivnim pritiskom ukoliko će se na taj način postići zadovoljavajuća oksigenacija kod putnika. Svi navedeni uređaji moraju biti odobreni od strane aviokompanije kojoj treba da se prijavi putnik sa

plućnom bolešću najmanje 48 sati pre leta. Neke aviokompanije nude posebne opcije prevoza, na primer, rezervaciju dodatnih sedišta ako je potrebno posebno pozicioniranje putnika.

Porast broja osoba koje imaju hroničnu plućnu bolest sa hipoksemijom, a koje planiraju putovanja avionom, doveo je do interesovanja za pronalaženje novih načina pružanja oksigenoterapije, kao i novih modela koncentratora i drugih uređaja.

# MINI SIMPOZIJUM INTERSTICIJSKE PLUĆNE PROMENE U RAZLIČITIM OBOLJENJIMA MULTIDISCIPLINARNI PRISTUP

*Odeljenje torakopulmonalne patologije, Služba za patohistologiju, KCS*

## ŠTA PULMOLOG TREBA DA ZNA O PATOLOGIJI INTERSTICIJSKIH PLUĆNIH PROMENA

*J. Stojić*

Tačnost finalne dijagnoze intersticijski bolesti pluća (IBP) raste sa multidisciplinarnim pristupom pulmologa, radiologa i patologa.

Patolog uključen u dijagnostiku IBP neophodno je da od pulmologa dobije validne podatke o pacijentu, lične podatke (pol i starost, prebivalište, bivša ili sadašnja profesija), prethodne i sadašnje plućne i vanplućne bolesti, medikamentozni tretman, pušački status i nalaze funkcionalnih testova, a posebno da ima podatke o distribuciji promena u plućima sa visokorezolutivnog CT snimka i o moguće detektovanim mikrobiološkim agensima, imunoloških i biohemijskih testova.

Kod transbronhijalnih biopsija dijagnostika patologa je ograničena samo na isključivanje prisustva tumora ili specifičnog granulomatoznog zapaljenja u dobijenom materijalu. Ukoliko je prisutno specifično granulomatozno zapaljenje treba da sugeriše njegov tip. Većina nalaza na ovoj vrsti biopsija je nekonkluzivan za postavljanje definitivne dijagnoze IBP.

Kod otvorenih biopsija pluća poželjno je da pulmolog zajedno sa grudnim hirurgom na visoko rezolutivnom CT snimku odredi mesta sa kojih će se uzorkovati reprezentativni uzorci bliži visceralnoj pleuri. Dva do tri isečka pluća veličine 25 do 30mm treba da su uzorkovani sa različitih mesta kako bi se pratila evolucija i utvrdio stadijum bolesti, kao i to da ne se uzorkuju isecci iz lingule ili VI segmenta gde je normalno prisutna laka do umerena fibroza intersticijuma pluća. Potrebno je i da pulmolog obavesti patologa da u laboratoriju stiže isečak pluća sa otvorene biopsije kako bi se određenje pripreme u obradi materijala sprovele odmah po prijemu materijala, napr. instilacija formalina. Ukoliko je prebiopsijska aplikacija lekova (napr. kortikosteroida) bila primenjena mora se obustaviti nekoliko dana pre bilo koje vrste biopsije, kako oni ne bi uticali na promenu morfološke slike u plućima, ali se taj podatak mora navesti na uputnici za patohistološki pregled. Samo na ovaj način morfolo-

ški nalaz bi mogao biti konzistentan i konkluzivan sa nalazom snimka na visokorezolutivnom CT-u i drugim kliničkim nalazima.

IBP spadaju u retke bolesti. U cilju poboljšanja dijagnostike i lečenja, trebalo bi organizovati komisije koje bi pratile tok dijagnostike IBP i poštovanje primene protokola lečenja ili eventualno predlagale njihove izmene. U ove komisije bi bili uključeni pulmolozi, eksperti za IBP, iz regionalnih i centralnih nacionalnih centara, i po istom principu plućni radiolozi i patolozi. Na ovaj način je plućni patolog uključen, pre i posle postavljanja dijagnoze u tok bolesti IBP pacijenata, kao i o efikasnosti terapije, u cilju sticanja iskustva ali i moguće promene dijagnoze.

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

## RADIOLOŠKE OSOBENOSTI INTERSTICIJSKIH PLUĆNIH PROMENA U POJEDINIM OBOLJENJIMA

*R. Stević*

Uzroci oboljenja plućnog intersticijuma su brojni i zahtevaju različite terapijske pristupe pa je pravovremena dijagnostika ovih oboljenja ključna za preduzimanje odgovarajuće terapije. Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničkih simptoma, brojnih komplementarnih procedura (radiografije, BAL). Uvođenjem aparata kompjuterizovane tomografije sa visokom rezolucijom (HRCT) znatno je pojednostavljena dijagnostika ovih oboljenja. Ovom metodom je moguće prikazati promene u sekundarnim lobulusima i omogućiti dijagnostiku difuznih plućnih oboljenja. Primarna uloga HRCT je da se izdiferenciraju pacijenti sa nalazom tipičnim za idiopatsku plućnu fibrozu (IPF) od onih sa manje specifičnim nalazom kod ostalih difuznih intersticijskih bolesti. Na osnovu karakterističnih nalaza na HRCT, moguće je izdiferencirati idiopatsku plućnu fibrozu (IPF) i kriptogen organizujuću pneumoniju (COP) od ostalih intersticijskih bolesti. Dominantan subpleuralni retikularni crtež i sačasto pluće lokalizovani posterobazalno sa propagacijom prema napred i proksimalno i progresijom bolesti karakteristični su za

IPF. Promene tipa mlečnog stakla mogu da predstavljaju diskretnu ireverzibilnu fibrozu ili pak zapaljenjsku ćelijsku infiltraciju kod postojeće fibroze. Ukoliko je na HRCT mlečno staklo dominantan nalaz u donjim poljima sa perifernom distribucijom i nepravilnim linearnim senkama, najverovatnije se radi o NSIP, ali nisu isključeni ni hipersenzitivni pneumonitis, sarkoidoza i *Pneumocystis carinii* pneumonia. Kod hronične sarkoidoze, fibrozu karakterišu pomeranje glavnih i bronha za donje režnjeve put posteriorno, distorzija interlobarnih incizura i gužvanje centralnih bronhova-skularnih struktura. Mogu da se vide tracione bronhiektazije i brohioloektazije kao i cistične promene kao i kod IPF. Fibroza/ciste su tipično izraženije u gornjim režnjevima i prate disajne puteve perihilaro. Nalaz kod ostalih intersticijskih bolesti je manje karakterističan i postoje često klinička i radiološka preklapanja koja otežavaju preciznu dijagnostiku.

Zaključak: Imidžing metode imaju ključnu ulogu u prepoznavanju intersticijskih bolesti pluća, ali za preciznu dijagnostiku je neophodan interdisciplinarni pristup koji obuhvata klinički, radiološki i patološki nalaz kod ovih oboljenja.

*Klinika za pulmologiju, KCS*

## **INTERSTICIJSKE PLUĆNE PROMENE IZAZVANE PRIMENOM LEKOVA**

*N. Vasić*

Poznato je da više od 600 lekova može da ispolji toksični efekat na pluća. Lekovi za koje je pokazano da su značajni u tom smislu svrstavaju se u sledeće kategorije: citotoksični, kardiovaskularni, antiinflamatorni, antibiotici, nedozvoljeni lekovi, ostali. Neželjena dejstva mogu da se ispolje na plućnom parenhimu, pleuri, disajnim putevima, plućnoj vaskulaturi i medijastinumu. Lekovima izazvane plućne bolesti (DILD) nemaju patognomonični klinički, laboratorijski, fizički, radiografski ni histološki nalaz. Njihova dijagnoza se obično postavlja metodom eliminacije drugih bolesti i često je zasnovana na kliničkom nalazu. Laboratorijske analize ne pomažu u postavljanju dijagnoze. U dijagnostičkom smislu, kompjuterizovana tomografija visoke rezolucije je mnogo senzitivnija od standardnog radiograma. Lečenje zahteva isključivanje leka čiji toksični efekat je doveo do plućnog oboljenja i primenu simptomatske terapije. Primena glikokortikoida dovodi do brzog poboljšanja gasne razmene i povlačenja radiografskih promena. Pre početka terapije svakim lekom sa potencijalnim toksičnim efektom na pluća, bolesniku treba da se predoče mogući neželjeni efekti leka. Dobro su ispitani lekovi koji izazivaju toksični efekat na pluća, najčešće

su to intersticijske bolesti pluća, a to su bleomycin, metotrexat, amjodaron. Amjodaron je antiaritmik koji se koristi u lečenju mnogih oblika tahiaritmije. Njime izazvana plućna toksičnost je dobro poznata komplikacija koju daje ovaj lek sa učestalošću od 5-7% kod onih koji ga dobijaju. Lekovima izazvane plućne bolesti su važne u diferencijalnoj dijagnostici, veliki imitatori mnogih pulmoloških bolesti i stanja, pa ih kliničar mora obavezno uzeti u razmatranje.

*Klinika za alergologiju i imunologiju, KCS*

## **INTERSTICIJSKE PLUĆNE PROMENE U SISTEMSKIM BOLESTIMA VEZIVNOG TKIVA**

*S. Andrejević*

Sistemske bolesti vezivnog tkiva (SBVT) predstavljaju grupu autoimunskih oboljenja koja često zahvataju respiratorni sistem i mogu dovesti do fokalnih i difuznih promena. Najčešće se u sklopu SBVT javljaju nespecifična intersticijska pneumonija (NSIP) i uobičajena intersticijska pneumonija (UIP). U sistemske sklerozi (SS) i dermato/polimiozitisu (DM/PM) intersticijska bolest pluća (IBP) je čest nalaz i značajan je uzrok morbiditeta i mortaliteta. Kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom (RA) sreću se različiti respiratorni poremećaji, ali je najčešća i najteža klinička manifestacija IBP. Kao ekstarglandularna sistemska manifestacija u Sjögrenovom sindromu (SS) često se dijagnostikuju limfocitni intersticijski pneumonitis i intersticijska fibroza. Uprkos činjenici da je pleuralni izliv najčešća manifestacija, kod velikog broja pacijenata sa sistemskim lupusom eritematosusom (SLE) utvrđeno je postojanje hroničnog intersticijskog pneumonitisa. Intersticijske plućne promene utvrđuju se kod značajnog broja pacijenata sa mešovitim bolešću vezivnog tkiva (MCTD). Iako je uobičajeno da se IBP dijagnostikuje nakon ili tokom postavljanja dijagnoze neke od SBVT, kod značajnog broja pacijenata IBP javlja se godinama pre drugih manifestacija SBVT. Uz to, neki pacijenti mogu imati samo plućne manifestacije autoimunskog oboljenja. Stoga je izuzetno važno da pulmolozi pažljivo tragaju za znacima SBVT kod svih pacijenata sa IBP. U poređenju sa idiopatskom intersticijskom pneumonijom IBP-SBVT ima bolju prognozu. Neophodno je specifično praćenje parametara respiratorne funkcije i radiološke progresije jer tok IBP ne prati uvek aktivnost sistemskog autoimunskog oboljenja. Zavisno od težine IBP i brzine njene progresije pacijenti sa SBVT mogu imati povoljan terapijski odgovor na uvođenje imunosupresivne terapije. Za sada nema jasne strategije za lečenje ovih pacijenata.



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

## **INTERSTICIJUMSKE BOLESTI PLUĆA KOD DECE**

---

*P. Minić*

Intersticijske ili difuzne bolesti pluća (DBP) kod dece pripadaju grupi retkih, heterogenih oboljenja koja nastaju zbog poremećaja u reparaciji oštećenog alveolnog epitela. U poslednjih nekoliko godina došlo je do značajnog porasta saznanja kako o mehanizmima oštećenja tako i o poremećajima mehanizama reparacije u intersticijumu. To je za rezultat imalo poboljšanje dijagnoze i razvoj efikasnijih strategija u lečenju ovih bolesti. Naročitu pažnju u poslednje vreme privlače DBP vezane za poremećaje u metabolizmu surfaktanta i razvoju pluća. Postavljanje dijagnoze DBP zahteva precizno uzimanje podataka iz istorije bolesti, detaljan klinički pregled, radiološko ispitivanje, merenje funkcija pluća, usmereno laboratorijsko ispitivanje, bronhoalveolnu lavažu i, vrlo često, otvorenu biopsiju pluća. Lečenje ovih bolesti i dalje ostaje teško i sastoji se od potporne terapije i primene različitih protivzapaljenjskih lekova, ali zbog nedostatka kontrolisanih kliničkih studija, standardizovani terapijski protokoli nedostaju. Multinacionalna i multidisciplinarna istraživanja pedijatrijskih DBP koja su u toku, trebalo bi da otklone ovaj nedostatak.

# MINI SIMPOZIJUM

## VITAMIN D U PLUĆNIM I VANPLUĆNIM BOLESTIMA

Klinika za pulmologiju, KCS  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

### VITAMIN D – OD A DO Z

M. Kontić, V. Vučinić Mihailović, D. Jovanović

Iako je svojevremeno vitamin D smatran vitaminom u pravom smislu reči, on se danas funkcionalno smatra hormonom koji direktno utiče na regulaciju nivoa kalcijuma i fosfora.

Vitamin D je liposolubilni vitamin i obuhvata 7 oblika koji se međusobno razlikuju u strukturi bočnog lanca u položaju 17, ali kad se govori o vitaminu D u užem smislu misli se na dve forme: vitamin D<sub>2</sub> (ergokalciferol) i vitamin D<sub>3</sub> (holekalciferol). Obe forme su liposolubilne i deponuju se u masnom tkivu. U jetri se prevode u 25-(OH)-vitamin D, koji u bubrezima podleže daljoj reakciji pri kojoj nastaje 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D, jedini biološki aktivan oblik ovog vitamina. Ovu reakciju stimuliše PTH (paratiroidni hormon).

1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D je po svim svojim karakteristikama hormon i njegova struktura je slična drugim steroidnim hormonima. Najvažnije dejstvo 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamina D je održavanje ravnoteže kalcijuma i fosfata u organizmu. Omogućava normalnu mineralizaciju i rast kosti.

Status vitamina D se procenjuje na osnovu merenja 25-(OH)-vitamina D koji je pre indikator snabdevenosti organizma nego funkcije vitamina D.

Nedostatak 25-(OH)-vitamina D može nastati zbog: nedovoljnog izlaganja sunčevoj svetlosti, nedovoljnog unosa hranom, bolesti creva koje dovode do smanjene apsorpcije vitamina D, bolesti jetre kod kojih je onemogućen normalan metabolizam vitamina D; upotrebe nekih lekova, posebno antiepileptika; kod gojaznih povećano je zadržavanje 25-(OH)-vitamina D u masnom tkivu i otežano otpuštanje u cirkulaciju.

Smanjene vrednosti 25-(OH)-vitamina D mogu dovesti do poremećaja mineralizacije novoformiranih kostiju, povećane podložnosti infekcijama i nekim vrstama malignih tumora.

Snižene vrednosti 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D mogu biti posledica bolesti bubrega kada je onemogućen nastanak njegovog aktivnog oblika i smanjene aktivnosti PTH. Visoke vrednosti mogu biti posledica prekomerne aktivnosti PTH koji stimuliše sintezu 1,25(OH)<sub>2</sub>-

vitamina D; sarkoidoze i nekih vrsta limfoma, kada ovaj oblik vitamina D nastaje i van bubrega.

Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo, Univerzitet u Beogradu

Klinika za pulmologiju, KCS  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

### GENETIČKA KOMPONENTA STATUSA VITAMINA D: NA PUTU KA PERSONALIZOVANOJ TERAPIJI

S. Pavlović, V. Spasovski, V. Škodrić Trifunović, V. Vučinić

Status vitamina D igra važnu ulogu u nastanku različitih bolesti u oba pola i u svim životnim dobima (bolesti košnog tkiva, autoimune, infektivne, plućne i kardiovaskularne bolesti, maligniteti, depresija). Zbog toga je vitamin D značajan u prevenciji i lečenju ovih bolesti. Nivo 25-hidroksi vitamina D (25(OH)D), najvažnijeg metabolita vitamina D u serumu, je mera za procenu nedostatka ili toksičnosti vitamina D. Brojne studije su pokazale da je koncentracija 25(OH)D u serumu genetski determinisana i da su relevantni genetički markeri povezani sa varijantama u pojedinim genima (vitamin D receptor-VDR, vitamin D vezujući protein-GC, 25-hidroksilaza-CYP27A1, citohrom p450-CYP2R1, 1alfa-hidroksilaza-CYP27B1). Zbog inter-individualnih genetskih razlika, suplementaciona terapija vitaminom D bi trebalo da bude individualizovana i bazirana na personalnom genomskom zapisu svake osobe. Tako varijante u genima uključenim u delovanje vitamina D mogu biti tretirane kao farmakogenetički markeri. Farmakogenetika, koja dovodi u korelaciju odgovor svakog pojedinca na lekove i zapis u genima odgovornim za metabolizam tih lekova, predstavlja osnov za primenu personalizovane medicine u kliničkoj praksi.

## BIOHEMIJSKE OSNOVE METABOLIČKOG DEJSTVA VITAMINA D I DEFICIJENCIJE

S. Jovičić, S. Ignjatović, N. Majkić Singh

## VITAMIN D I TUBERKULOZA

V. Škodrić Trifunović

Faze metabolizma vitamina D podrazumevaju: 1) fotokonverziju 7-dehidrohlosterola u vitamin  $D_3$  u koži ili unos vitamina  $D_3$  hranom; 2) metabolizam vitamina  $D_3$  u jetri do 25-hidroksivitamina  $D_3$  [ $25(OH)D_3$ ], najzastupljenijeg metabolita u cirkulaciji; 3) konverziju  $25(OH)D_3$  u bubrežima u hormone 1,25-dihidroksivitamin  $D_3$  [ $1,25(OH)_2D_3$ ] i 24,25-dihidroksivitamin  $D_3$  [ $24R,25(OH)_2D_3$ ], 4) sistemski transport dihidroksi-metabolita do distalnih ciljnih organa; i 5) vezivanje  $1,25(OH)_2D_3$  za nuklearni receptor (VDR) u ciljnim organima, što je praćeno odgovarajućim biološkim odgovorima. Aktivacija vitamina D u hormonski oblik posredovana je citohrom P450 (CYP) enzimima. Šest izoformi CYP hidroksiliraju vitamin D, a četiri (CYP27A1, CYP2R1, CYP3A4 i CYP2J3) imaju ulogu 25-hidroksilaze u prvoj hidroksilaciji. Bubrežni enzim 25-hidroksivitamin D-1 $\alpha$ -hidroksilaza, čija je aktivnost strogo kontrolisana, predstavlja CYP27B1 i on završava put aktivacije hormona  $1,25(OH)_2D_3$ . Za inaktivaciju hormonskog oblika u pet koraka, odgovoran je jedan multifunkcionalni CYP enzim, CYP24A1. Njegova transkripcija u ciljnim ćelijama indukovana je dejstvom  $1,25(OH)_2D_3$ . Dodatna ključna komponenta u dejstvu endokrinog sistema vitamina D je vezujući protein za vitamin D (*vitamin D binding protein*, VDBP) u plazmi, koji transportuje vitamin  $D_3$  i njegove metabolite do mesta gde se odvija dalji metabolizam i ciljnih organa. VDBP je specifičan transportni protein velikog afiniteta. Sintetiše se u jetri i u cirkulaciji se nalazi u velikom višku, tako da je normalno manje od 5% vezujućih mesta zauzeto.  $1,25(OH)_2D_3$  predstavlja ligand za nuklearni transkripcioni faktor VDR, koji, kao i svi drugi nuklearni receptori, reguliše transkripciju gena i funkciju ćelije. Široka rasprostranjenost VDR, kao i ključnog aktivirajućeg (1 $\alpha$ -hidroksilaza, CYP27B1) i inaktivirajućeg (24-hidroksilaza, CYP24A1) enzima u većini tkiva sisara, znači da ćelije ovih tkiva imaju potencijal da proizvode biološki odgovor, zavisno od raspoloživosti odgovarajućih količina vitamina  $D_3$ . Zahvaljujući prisustvu elemenata endokrinog sistema vitamina D u mnogim tkivima, njegovo biološko dejstvo, kao i posledice deficijencije, prelaze granice koštanog sistema, odnosno metabolizma kalcijuma i fosfata.

Uprkos primeni efikasne terapije za lečenje tuberkuloze (TB), koja je dostupna u svim delovima sveta, zbog ove bolesti umire 1,8 miliona ljudi godišnje u svetu (9,4 million obolelih; WHO 2008 god). Još u XVIII i početkom XIX veka doktori su za lečenje TB, upućivali obolele u sanatorijume gde su im savetovali izlaganje suncu i svežem vazduhu („helioterapija“) radi bržeg oporavka. Verovalo se da izlaganje suncu, koje predstavlja izvor prirodnog vitamina D pomaže uništenju bacila. Vitamin D utiče na imuni odgovor kod TB, iz čega proističe da nedostatak vitamina D može predstavljati značajan rizik za nastanak TB među osobama koji su nosioci latentne infekcije- inficirani *M. tuberculosis*. Klinička studija (*Anna K et al*, 2012) koja je pratila uticaj vitamina D u terapiji TB obuhvatila je dve grupe bolesnika: grupu koja je uz standardnu antituberkulotsku terapiju (ATL th) primala i visoke doze vitamina D i drugu grupu koja je primala ATL th. i placebo. Primena vitamina D dovela je do smanjenja proinflammatornih markera i antimikrobnog peptida (AMP), što je uticalo na smanjenje inflamatornog odgovora, odnosno razaranja tkiva u zahvaćenom pluću. To se u kliničkom toku odrazilo na brže zatvaranje kaverni i brže ozdravljenje. Takođe, u grupi koja je primala visoke doze vitamina D postignuta je brža konverzija sputuma, odnosno kraća infektivnost pacijenata, što je od velikog epidemiološkog značaja za sprečavanje širenja infekcije. Rezultati meta-analize koja je obuhvatila sedam studija iz različitih populacija, pokazuju da zdravi imaju znatno češće viši nivo vitamina D u odnosu na obolele od TB. Studija iz Australije, takođe ukazuje da je nizak nivo vitamina D je bio u korelaciji sa oboljevanjem od TB. Druga grupa studija analizirala je rizik da predhodno zdrave, a eksponirane osobe (u kući sa bolesnikom koji ima TB) obole od TB. Rezultati su pokazali da je rizik u direktnoj proporciji sa stepenom nedostatka vitamina D. Oboleli su oni koji su imali nizak ili srednji nivo deficijencije vit D, a niko ko je imao normalan nivo vitamina D u serumu. Dosadnja istraživanja ukazuju da bi vitamin D mogao da odigra važnu ulogu u prevenciji infekcija i uspešnijem lečenju obolelih od TB.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu  
Klinika za pulmologiju, KCS

## MESTO I ZNAČAJ VITAMINA D U SARKOIDOZI

V. Mihailović Vučinić, S. Filipović, J. Videnović Ivanov,  
M. Stjepanović, M. Omčikus

Nedavno objavljena istraživanja kod obolelih od sarkoidoze govore o čestim poremećajem metabolizma vitamina D. U Klinici za pulmologiju KCS sprovedena je studija koja je imala za cilj da uporedi nivo vitamina 25(OH)D kod obolelih od sarkoidoze sa različitim kliničkim tokom bolesti. U Biohemijskoj laboratoriji Kliničkog centra Srbije, vitamin D – 25(OH)D meren je korišćenjem Elecsys® vitamin D ukupnog testa. Analizirano je 226 bolesnika sa biopsijom dokazanom sarkoidozom. Rezultati ove studije ukazali su da je prosečna srednja vrednost serumskog vitamina D bila 9.47 µg/L, što ukazuje na ozbiljan nedostatak. Statistički značajna korelacija nađena je kod pacijenata sa hroničnom formom bolesti i niskim nivoom serumskog vitamina 25(OH)D. Grupa pacijenata sa serumskim vitaminom D većim od 20 µg/L pokazuje veći nivo srednjeg forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) za 380 ml, i forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV<sub>1</sub>) za 220 ml u odnosu na grupu pacijenata sa niskim serumskim D vitaminom. Insuficijencija 25(OH)D vitamina je važan faktor u predviđanju toka hronične bolesti, kao i eventualnih oštećenja disajne funkcije. Činjenica da većina analiziranih bolesnika sa sarkoidozom imaju težak nedostatak serumskog 25(OH) D ističe značaj poremećaja vitamina D i u ovom oboljenju, kao i drugim autoimunim bolestima, što predstavlja značajnu sferu istraživanja poslednjih godina.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu  
Klinika za pulmologiju, KCS

## VITAMIN D I MALIGNE BOLESTI

D. Jovanović

Poslednjih godina deficit vitamina D kao i nizak unos kalcijuma smatraju se faktorima rizika za nastanak nekoliko tipova malignih bolesti- karcinoma.

Vitamin D koji se sintetise u koži ili unosi putem ishrane transformise se kroz dva stepena svoje hidroksilacije u aktivni metabolit 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>(1,25-D<sub>3</sub>). 25 hidroksilaza u jetri odgovorna je za prvi stepen hidroksilacije. Finalna aktivacija odigrava se posredstvom bubrežne 25-hydroxyvitamin D 1 $\alpha$ -hydroxylase (CYP27B1), dok 1,25-dihydroxyvitamin D 24-hydroxylase (CYP24A1) bubrega razlaže

aktivne metabolite. Na taj način dve renalne hidroksilaze zapravo kontolišu serumski 1,25-D<sub>3</sub> i odgovorne su za njegovu homeostazu.

Treba još istaći da aktivni 1,25-D<sub>3</sub> hormon reguliše ćelijsku proliferaciju, diferencijaciju kao i apoptozu (parakrina i autokrina) regulacija.

Interesantno je istaći da su istraživanja poslednjih godina sve više istakla da je zapravo nizak serumski 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> (25-D<sub>3</sub>) zapravo odgovoran za nastanak mnogih malignih bolesti kao i hroničnih bolesti a ne njegov aktivni metabolit odnosno D<sub>3</sub> hormon.

Ekstrarenalni autokrini/parakrini vitamin D system u mogućnosti je da sintetise i razgradi lokalno aktivni 1,25-D<sub>3</sub> neophodan za postizanje i održavanje normalnog ćelijskog rasta kao i da izmeni mitogene procese. Na ovaj način upravo vitamin D hidroksilaza ima značajnu ulogu u opisanim procesima.

Ovde ćemo istaći ulogu vitamin D hidroksilaze u patogenezi pojedinih vrsta karcinoma kao i reakcije koje su vezane za unakrsna dejstva ekstrarenalnog autokrinog-parakrinog vitamina D i kalcijuma u prevenciji maligniteta.

PPD Serbia, Clinical Management, Beograd  
Klinika za pulmologiju, KCS  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu  
Zdravstveni centar Valjevo

## UTICAJ NEDOSTATKA VITAMINA D NA SUBJEKTIVNE POKAZATELJE BOLESTI U SARKOIDOZI

B.S. Gvozdenović, V. Mihailović Vučinić,  
M. Vuković, M. Stjepanović

Pacijenti sa sarkoidozom često imaju niske vrednosti neaktivne forme Vitamina D [25(OH)D], ali istovremeno imaju i povećan nivo aktivne forme vitamina D – kalcitriola [1,25(OH)<sub>2</sub>D] zbog autonomne konverzije 25(OH)D u 1,25(OH)<sub>2</sub>D u sarkoidnim granulomima. Cilj našeg ispitivanja je bio da procenimo uticaj smanjene koncentracije Vitamina D kod pacijenata sa sarkoidozom na subjektivne pokazatelje bolesti – zamora i depresije.

Istraživanjem je u studiji preseka obuhvaćeno 400 osoba sa patohistološki dokazanom sarkoidozom pluća (od toga 109 osoba (27,3%) muškog pola), konsektivno ispitivanih i lečenih na Odeljenju za sarkoidozu Klinike za plućne bolesti Kliničkog Centra Srbije u Beogradu. Svi bolesnici su popunili Skalu za procenu zamora (engl. Fatigue Assessment Scale, FAS), Skalu za merenje depresije CES-D i uradili spirometrijsko ispitivanje plućne funkcije: forsirani vitalni kapacitet (FVC), forsirani vitalni volumen u prvoj sekundi (FEV<sub>1</sub>) i odnos FEV<sub>1</sub>/FVC. CES-D skala se sastoji od

20 pitanja i njeni skorovi  $\geq 16$  označavaju da se radi o prisutnoj depresiji. Odgovori na 10 pitanja FAS skale za procenu zamora su u opsegu od 1 (bez) do 5 (sve vreme). Prvih 5 pitanja se odnosi na fizičku komponentu zamora, a poslednjih 5 na njegovu mentalnu komponentu. Skorovi manji od 20 označavaju da zamora nema.

Prosečna starost ispitanika bila je  $50,5 \pm 11$  godina (od 23 do 77); trajanje bolesti bilo je prosečno  $6,1 \pm 6,1$  godina (od 0,5 do 33). Prosečna vrednost vitamina  $D_3$  bila je  $14,23 \pm 10,18$   $\mu\text{g/L}$  (od 2,29 do 71). Prosečne vrednosti FAS skora bile su  $21,91 \pm 6,3$ . Izraženi zamor (sa skorom  $\geq 22$ ) bio je prisutan kod 186 (46,5%) pacijenata. Prosečna vrednost skora CES-D skale bila je  $14,38 \pm 8,35$ . Vrednosti skora CES-D skale  $\geq 16$  (sa izraženom depresijom) imalo je 128 pacijenata (32%).

Između prosečnih vrednosti Vitamina  $D_3$  i fizičke i mentalne komponente zamora postojala je statistički značajna povezanost ( $p=0,017$  odnosno  $p=0,018$ ); međutim nije bilo korelacije sa ukupnim skorom FAS. Slično tome, postojala je statistički značajna povezanost između prosečnih vrednosti Vitamina  $D_3$  i skorova CES-D skale ( $p=0,044$ ). Međutim, korelacija nije postojala sa spirometrijskim parametrima plućne funkcije.

Pokazano je da su FAS skor, koncentracija vitamina  $D_3$  i skor simptoma visoko značajni nezavisni prediktori depresije kod pacijenata sa sarkoidozom. Dobijena je visoko značaja kanonička diskriminaciona funkcija (Wilks' Lambda=0.642;  $\chi^2=145.22$ ;  $df=3$ ;  $p<0.001$ ) sa koeficijentom kanoničke korelacije od 0.598. Pomenutim značajnim prediktorima ukupno je objašnjeno 81,5% varijanse kategorijske varijable depresija – da/ne.

Zaključili smo da je veoma važno pratiti koncentraciju vitamina  $D_3$  kod pacijenata sa sarkoidozom jer ona može značajno da utiče na subjektivne pokazatelje oboljenja, a posebno na depresiju ovih pacijenata.

*Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu  
Klinika za pulmologiju, KCS*

## VITAMIN D U HOBP I ASTMI

*B. Milenković, S. Dimić Janjić*

Vitamin D igra ulogu u mnogim bolestima, kao i u hroničnoj opstruktivskoj bolesti pluća (HOBP) i bronhijalnoj astmi. Najznačajniji uzroci deficijencije vitamina D kod pacijenata sa HOBP i astmom bi mogli biti: nedovoljno izlaganje Suncu, smanjena sinteza prekursora u koži, malapsorpcija u gastrointestinalnom traktu, gojaznost i dijabetes tipa II, starost, deficijentno unošenje hranom.

Uloga vitamina D kod pacijenata sa HOBP je proučavana u nekoliko studija. Forly i sar. su zapazili izraženu deficijenciju ovog vitamina kod pacijenata u terminalnoj fazi bolesti. Rezultati belgijske studije jasno pokazuju pozitivnu korelaciju koncentracije vitamina D i plućne funkcije. Takođe, uočena je značajno veća koncentracija vitamina D kod zdravih pušača u odnosu na pušače sa HOBP. Velika studija čiji se deo rezultata odnosio na plućnu funkciju preko 14000 odraslih američkih građana, pokazala je da osobe čija je saturacija kiseonika veća od 88% imaju i značajno veće koncentracije vitamina D u krvi.

Deficijencija vitamina D se povezuje i sa komorbiditetima HOBP-a, jer ovaj vitamin aktivira urođeni i suprimira stečeni imunitet, stimuliše sintezu antimikrobnih peptida katelicidina i beta defensina i time ograničava inflamaciju i infekciju koje su u osnovi ove bolesti. Osim efekta na osteoporozi, vitamin D utiče pozitivno i na druge prateće bolesti HOBP, kao što je slabost skeletnih mišića, kardiovaskularne bolesti i karcinom.

Epidemiološka istraživanja su navela na hipotezu da je nedostatak vitamina D važan činilac za epidemiju astme. U nekoliko studija preseka je pokazano da nedostatak vitamina D može imati vezu sa smanjenom funkcijom pluća i dispnejom kod odraslih i dece sa astmom. Takođe, pokazano je da je nizak nivo vitamina D povezan sa oštećenjem ćelijske funkcije i povećanom upotrebom steroida.

S obzirom da konvencionalna terapija HOBP i astme ne može da zaustavi njihovu progresiju, neophodna su dalja istraživanja vitamina D, kao i definisanje njegovih optimalnih koncentracija u krvi sa aspekta njegovih plejotropnih efekata.

*Klinika za pulmologiju, KCS  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

## NEDOSTATAK VITAMINA D I AKTIVNOST SARKOIDOZE

*S. Filipović, V. Vučinić, J. Videnović, M. Stepanović,  
A. Jandrić, M. Omčikus, J. Mašković*

Vitamin D je važan za ogroman broj fizioloških procesa, zato je adekvatan nivo neophodan i koristan za normalno funkcionisanje organizma. Status vitamina D se određuje merenjem vrednosti 25(OH)D u serumu. Konzensus, među onima koji se bave vitaminom D podrazumeva vrednosti: manje od 20 ng/mL je pokazatelj da je vitamin D deficijentan, 21 to 29 ng/mL ukazuje na nedostatak vitamina D, a preko 30 ng/mL je adekvatan nivo.

Cilj ovog rada bio je da utvrdi odnos (ako ga ima) između nivoa vitamina 25(OH) D u serumu i aktivnosti sarkoidoze. Sarkoidni granulomi mogu da povećaju konverziju Vit D – 25 u Vit D -1,25.

Vit D-1,25 oslobadjaju sami granulomi i upravo nivo Vit D -1,25 je u pozitivnoj korelaciji sa aktivnošću bolesti.

Ispitano je 400 bolesnika sa PH verifikovanom sarkoidozom: (293 žena / 107 muškarca). U Biohemiskoj laboratoriji Kliničkog Centra Srbije, Beograd, vitamin D – 25(OH) D je meren korišćenjem testa Elecsys® vitamin Roche Diagnostics D total test. Test se zasniva na elektro-hemo-luminescentnom metodu. (ECLIA). Korišćene su referentne vrednosti po kojima se nivo vitamina 25(OH) D u serumu definiše:

- potpuni deficit < 10 ng/ml,
- snižene vrednosti 10-30 ng/ml,
- adekvatne vrednosti > 30 ng/ml

Statistički značajna korelacija je nadjena između vrednosti kalcijuma u urinu (24 h urin) i vrednostima vitamina 25 (OH)D u serumu kod naših bolesnika sa sarkoidozom.

Bolesnici sa hiperkalciurijom imaju aktivnu bolest; što nam pokazuje da je aktivna forma bolesti povezana sa niskim vrednostima vitamina 25(OH) D u serumu.

*Klinika za pulmologiju, KCS  
Centar za medicinsku biohemiju, KCS*

## **SPECIFIČNOSTI SUPSTITUCIJE VITAMINA D KOD SARKOIDOZE – TERAPIJA U PREVENCIJI OSTEOPOROZE**

*J. Videnović Ivanov, V. Vučinić Mihailović,  
S. Ignjatović, S. Filipović*

Sarkoidoza je sistemsko granulomatozno oboljenje sa još uvek neprepoznatim uzročnikom. Patofiziološki proces karakteriše se i specifičnim metabolizmom vitamina D i kalcijuma sa posledičnim uticajem na druga stanja i procese u organizmu. Vitamin D predstavlja imunomodulirajući hormone sa inhibicijom antigene prezentacije ćelija imunog sistema, oslobađanja citokina i proliferacijom Th1 ćelija. Fiziološki put vitamina D je izmenjen tokom granulomatoznog procesa a kao rezultat toga postoji povećana koncentracija 1,25 dihydroxy vitamina D. Nivo Vitamina D, odnosno nivo vitamina 25(OH)D, kod obolelih od sarkoidoze ima različite nivoe u zavisnosti od stadijuma kliničkog toka. Uopšteno rečeno, utvrđena je niža koncentracija 25 OH vitamina D kao i značajna korelacija ovako niskih vrednosti sa simptomima zamora, kognitivnim funkcijama i hroničnim kliničkim tokom sarkoidoze. Lečenje povećane aktivnosti sarkoidoze je neophodno upotrebom kortikosteroida kao i korekcija nižih odnosno niskih vrednosti 25 (OH) vitamina D uz prethodne neophodne mere i postupke za bezbednu nadoknadu. Teorijsku pretpostavku o osteoporozi tokom lečenja sarkoidoze kortikosteroidima neminovno je evaluirati i uklopiti u kompleksan pristup pacijentu sa sarkoidozom.

# MINI SIMPOZIJUM

## 90 GODINA UNIVERZITETSKE DEČJE KLINIKE

### - INOVACIJE I STREMLJENJA U PEDIJATRIJSKOJ MEDICINI

Univerzitetna dečja klinika, Beograd

#### **EKSTRAPERITOENALNA I EKSTRAVEZIKALNA KONTINENTNA VEZIKOSTOMIJA – BEOGRADSKO ISKUSTVO**

Z.D. Krstić, Z. Smoljanić, V. Vukadinović

Razmatrane su indikacije, rezultati i komplikacije kod dece sa različitim tipovima kontinentne vezikostomije (KV). Postoji nekoliko tipova ekstraperitoenalne kontinentne vezikostomije: kontinentna ureterovezikostomija, prepucijalna kontinentna vezikostomija i drugi. Ekstraperitonealne i ekstravezikalne kontinentne stome su cilj našeg rada

Evaluirano je 74 pacijenata (55 dečaka i 19 devojčica) sa KV u periodu od 1987-2008. Prosečni period praćenja je 17.8 godina (od 3-22 godina). U odnosu na tip KV bilo je: apendikovezikostoma 31 (41%), vezikostoma sa distalnim ureterom 27 (36%), prepucijalna vezikostoma 10 (13%), mali intestinalni segment 4 (5%) i mokraćna tuba 2 (3%) pacijenta. Indikacije za KV su različiti tipovi neurogenih i miogenih disfunkcija mokraćne bešike sa inkontinencijom shodno odgovarajućim patoanatomskim substratima: anomalije u razvoju moždanog-kičmenog segmenta, ekstrofija bešike, VUP, ekspanzivni procesi i drugi deformiteti. KV kod pacijenata sa augmentisanom bešikom je izvršena kod 18 (24%) dece.

Kod 91,55% pacijenata je postignuta kontinencija bez statistički značajne razlike u odnosu na ispitivane tipove stoma ( $p=0.065$ ). Rane komplikacije su uključivale: nekrozu stome, krvarenje iz stome, parastomalnu infekciju u 8 (11%) pacijenata. Od kasnih komplikacija: kalkuloza se javila kod 23 (32%), stenoza stome kod 10 (13%), teškoće pri kateterizaciji kod 3 (6%) pacijenata. Kalkuloza se predominantno javljala kod apendikovesikostome i Monty operacije ( $p=0.012$ ). Pogoršana renalna funkcija (urea, kreatinin i GFR) je bila kod 7 (10%) pacijenata, nepromenjena kod 25 (34%) i poboljšana kod 42 (57%), i to bez značajne statističke razlike u odnosu na tip stome.

KV utiče na porast kontinencije, praćena je malim brojem komplikacija i ima pozitivne efekte na bubrežnu funkciju. U odnosu na druge tehnike za kontinentnu stomu, KV sa distalnim ureterom je brži, za-

hteva manje veština i uzrokuje manje komplikacija, zbog čega se ovaj tip vezikostome češće upotrebljava u našoj klinici. Posledice koje su rezultat kontakta urina sa epitelom sa kojim ne dolazi u kontakt a koje se javljaju kod drugih kontinentnih stoma su isključene. Ekstraperitonealna i ekstravezikalna KV omogućava formiranje kontinentne stome bez intraperitonealne disekcije i sa najmanjom traumom mokraćne bešike.

Univerzitetna dečja klinika, Beograd

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

#### **TEŠKE POVREDE PENISA KOD DECE I ADOLESCENATA: OPCIJE ZA REKONSTRUKCIJU I REZULTATI**

M. Lj. Đorđević, M. Z. Bumbaširević, Z. Krstić, M. Bižić

Ozbiljne povrede penisa predstavljaju poseban izazov za rekonstruktivne urologe, s obzirom da njihov stepen varira od abrazija kože pa do totalne emaskulinizacije, tj. gubitka penisa. U literaturi postoji veoma mali broj radova koji se bavi ovim problemom i obično se svi autori slažu da u lečenju povreda penisa nema standardnih pravila, već da se svaki slučaj posmatra posebno. U sklopu povreda penisa, posebno se izdvajaju povrede koje se dešavaju u dečijem uzrastu. Posledice nepravilnog lečenja mogu ostaviti veoma teške, kako funkcionalne, tako i psihosocijalne i psihoseksualne posledice, posebno nakon završenog puberteta. Naš cilj je bio da pokažemo iskustva kroz seriju naših pacijenata sa nekom od teških povreda penisa.

U period između 2002 i 2011. godine, 16 pacijenata uzrasta od 5 do 17 godina je lečeno zbog neke od ozbiljnih povreda penisa. Evaluirani su svi uzroci nastanka povreda ponaosob, kao i dijagnostičke procedure za utvrđivanje svih funkcionalnih i estetskih rezultata. Lečenje je uključivalo čitav spektar operativnih zahvata, a sve u zavisnosti od uzroka, mehanizma nastanka i prisutnih oštećenja.

Uzrok povreda kod naših pacijenata bili su saobraćajna nesreća (2), jatrogena trauma (5), samo-povredjivanje (1), elektrokucija (1), opekotine genitalija (3), ujedi psa (2), povrede na rajsferšlus (1) i strangulacija dlakom (1). Srednje vreme praćenja iznosilo je 46 me-

seci (od 14 do 122 meseca). Zadovoljavajući estetski i funkcionalni rezultati su postignuti kod 14 pacijenata. U dva slučaja manji hirurški zahvati su bili potrebni za konačan povoljan ishod.

Glavni cilj rekonstruktivne hirurgije je korekcija anomalija i postizanje što boljih funkcionalnih i estetskih rezultata. Teške povrede penisa trebaju se tretirati prema svakom slučaju zasebno i to u visoko specijalizovanim centrima.

*Univerzitetska dečja klinika, Beograd  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu  
Hemijski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

## **STIVEN JONSON SINDROM I TOKSIČNA EPIDERMALNA NEKROLIZA KOD DECE**

*M. Atanasković Marković, B. Međo, M. Gavrović Jankulović, T. Čirković Veličković, D. Nikolić, B. Nestorović*

Stiven Jonson sindrom /SJS/ i toksična epidermalna nekroliza /TEN/ su dve retke, ali i životno ugrožavajuće mukokutane reakcije, koje karakteriše zahvaćenost epiderma, akutno pojavljivanje plikova-bula i prisustvo erozije na mukoznim membranama.

Etiologija i patomehanizam nastanka su identični, pa se zato smatra da su to dve varijante jedne bolesti, ali različite težine. Najčešće su izazvani lekovima, zatim infekcijama, kao i drugim riziko faktorima koji još nisu u potpunosti identifikovani.

Kod dece, sulfonamidi, fenobarbiton, karbamazepin, lamotrigin i acetaminofen (paracetamol) su najčešći izazivači (uzročnici) SJS/TEN.

Prikazujemo troje dece sa SJS/TEN izazvanih lekovima. Kod prvog pacijenta prokain benzyl penicilin i ceftriaxon su izazvali TEN, kod drugog pacijenta nesteroidni antiinflamatorni lekovi uz infekciju CMV i EBV su izazvali SJS, a kod trećeg pacijenta karbamazepin je izazvao „overlap“ SJS/TEN.

Ovi prikazi su u korelaciji sa praktičnim preporukama o postavljanju dijagnoze, lečenju, pronalasku uzročnika, kliničkog ishoda i pojave komplikacija kod dece sa SJS/TEN.

*Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu  
Služba nefrologije, Univerzitetska dečja klinika, Beograd  
Služba kardiohirurgije, Univerzitetska dečja klinika, Beograd  
Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

## **L-FABP KAO POTENCIJALNI RANI MARKER AKUTNOG OŠTEĆENJA BUBREGA U DECE**

*I. Ivanišević, A. Peco Antić, I. Vulićević, Đ. Hercog, V. Milovanović, J. Kotur Stevuljević, A. Stefanović, N. Kocev*

Akutno bubrežno oštećenje (ABO) predstavlja čestu postoperativnu komplikaciju kod hirurških intervencija koje zahtevaju primenu kardiopulmonalnog bypass-a. Novi biomarkeri za otkrivanje pacijenata sa ranim ABO (pre porasta serumskog kreatinina) potrebni su radi započinjanja što ranijeg tretmana. Cilj ovog istraživanja bilo je da ispita ulogu jetrenog tipa proteina koji vezuje masti (L-FABP – liver fatty-acid-binding protein) u urinu kao ranog markera AOB kod pacijenata kod kojih je primenjivan kardiopulmonalni bypass.

Ovom studijom slučajeva i kontrola obuhvaćeno je 27 pacijenata. ABO definisano je kao porast serumskog kreatinina od 50 % 48 sati nakon operacije. Za svakog pacijenta uzimano je 5 uzoraka seruma i urina 0 sati (preoperativno) i 2, 6, 24 i 48 sati nakon operacije.

Prosečan uzrast pacijenata iznosio je 360 dana. ABO nastalo je kod 11 pacijenata (41%) od kojih su tri zahtevala zamenu bubrežne funkcije (peritonealnu dijalizu), a ukupno dva pacijenta su umrla. Postojala je značajna razlika između pacijenata sa ABI i pacijenata bez AOB u nivoima L-FABP-a u 2., 6. i 48. satu nakon operacije, dužini hospitalizacije i dužini trajanja kardiopulmonalnog bypass-a. Nije bilo razlike između pacijenata u odnosu na pol, uzrast i telesnu masu. Povezanost između nivoa L-FABP i dužine hospitalizacije nakon operacije bila je statistički značajna ( $r = 0,722$ ;  $p < 0,001$ ).

Rezultati ovog istraživanja ukazuju da bi urinarni L-FABP mogao biti koristan u otkrivanju ABO ranije u odnosu na porast serumskog kreatinina kod dece kod koje je primenjivan kardiopulmonalni bypass.



Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu  
 Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta „dr Vukan Čupić“, Beograd  
 Univerzitetska dečja klinika, Beograd  
 Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu  
 Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu  
 Odeljenje pedijatrije, Opšta bolnica u Novom Pazaru

## **RAST DECE SA HRONIČNOM BUBREŽNOM BOLESTI: TRINAESTOGODIŠNJA STUDIJA PRAĆENJA**

*P. Salević, P. Radović, N. Milić, R. Bogdanović,  
 D. Paripović, A. Paripović, E. Golubović, B. Milošević,  
 B. Mulić, A. Peco Antić*

Zastoj u rastu je jedno od vizuelno najuočljivijih komorbidnih stanja hronične bubrežne bolesti (HBB) u dece. Koliko je poznato, podaci o longitudinalnom praćenju rasta kod dece sa HBB za region jugoistočne Evrope nedostaju u publikovanoj literaturi. Cilj ovog rada je da se analizira rast dece iz Srpskog pedijatrijskog registra hronične bubrežne bolesti.

Ova studija sprovedena je na uzorku od 324 dece sa HBB uključenih u registar u periodu od 2000. do 2012. godine.

Udeo dece sa zaostajanjem u rastu prilikom uključenja u registar iznosio je 29,3%. Srednja vrednost Z skora za visinu kod dece koja su zaostajala u rastu iznosila je -3,00 (95% interval poverenja -3,21 do -2,79) a kod dece sa normalnim rastom -0,08 (95% interval poverenja -0,22 do 0,05) ( $p < 0,001$ ). Deca sa hereditarnom nefropatijom imala su najlošiji rast pri uključenju u registar ( $\bar{x} = -1,51$ ; 95% interval poverenja -1,97 do -1,04;  $p = 0,008$ ). Deca koja su bila u 4. i 5. stadijumu HBB imala su veću šansu da pri uključenju zaostaju u rastu u odnosu na decu koja su bila u 2. i 3. stadijumu HBB (OR = 0,458; 95% interval poverenja 0,268 – 0,782;  $p = 0,004$ ). Dijaliza je bila nezavistan negativan prediktor za održavanje normalnog rasta tokom perioda praćenja (OR= 0,324; 95% interval poverenja 0,199 – 0,529) dok je transplantacija bila nezavistan pozitivan prediktor za poboljšanje niskog rasta tokom praćenja (OR = 3,706; 95% interval poverenja 1,785 – 7,696;  $p < 0,001$ ).

Zaostajanje u rastu i dalje je značajan problem kod dece sa HBB, naročito izražen kod dece sa hereditarnom nefropatijom. Dijaliza ima negativan uticaj na održavanje normalnog rasta dok transplantacija ima pozitivan uticaj na rast dece sa HBB.

# MINI SIMPOZIJUM

## 50 GODINA INSTITUTA ZA MEDICINSKU I KLINIČKU BIOHEMIJU

Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL, USA

### **MEDICINSKA EDUKACIJA: ZAMKE U PROCESU DONOŠENJA ODLUKA**

Lj. Stojiljković

Meta-kognitivni proces predstavlja strategiju u procesu odlučivanja u kome student bira kada i kako će određene metode odlučivanja koristiti prilikom rešavanja problema. Teorijski meta-kognitivni model omogućuje bolji uvid u spoznaju problema. Prema ovoj teoriji, dva kognitivna sistema se koriste za razumevanje i donošenje odluka. Prvi je sistem I, „intuitivni“ sistem, koji daje brz i automatski odgovor i najbolje je koristiti ga za rutinske odluke. Drugi je sistem II, „analitički“ sistem, koji je sporiji, kognitivno zahtevniji i koristi svesnu primenu naučenih pravila. U toku procesa donošenja odluka osobe uglavnom koriste sistem koji zahteva niski kognitivni napor, bez provere, čak i u bitnim situacijama. Stoga prilikom donošenja odluka prvenstvenim angažovanjem sistema I dolazi do grešaka. Štaviše, oba sistema su važna u izbegavanju grešaka. Zbog toga što je sistem I uvek aktivan, donošenje pogrešnih odluka može se umanjiti samo većim angažovanjem sistema II. Zato je važno da u obrazovanju studentata, pored sticanja različitih veština i znanja, nastavnici razmotre i strategije za obuku studenata u donošenju odluka. Naime, studente bi trebalo savetovati da uključe oba sistema razmišljanja, posebno u važnim životnim situacijama, kako bi smanjili moguću grešku prilikom donošenja odluka.

Odluka da se izvrši neka radnja takođe se snažno bazira na percepciji mogućih rizika, od čega i zavisi dalji mogući pravac delovanja. U rizičnim aktivnostima, aktivnost sa većim rizikom ima tendenciju da ima prednost u odnosu na aktivnosti sa manjim rizikom. Međutim, važno je napomenuti da su u svesti one u negativnoj korelaciji, tako da se akcija sa visokim rizikom smatra da ima malu prednost i obrnuto. Objasnjenje za takvo razmišljanje leži u činjenici da ljudi donese odluku o mogućem riziku pomoću dva različita mehanizma, analizom, i na osnovu osećaja. Fenomen koji podrazumeva donošenje odluka na osnovu osećaja se naziva se *affect heuristic*. S druge strane,

proces analize je veoma važan u donošenju odluka, a posebno u snalaženju u neizvesnim okolnostima.

Dalje istraživanje je neophodno da bi se pronašli adekvatni načini na koje nastavnici mogu optimizovati ravnotežu između donošenja odluka na osnovu osećaja i donošenja odluka na osnovu analize u medicini. Simulacija može biti koristan alat u medicinskom obrazovanju, kao i u oblikovanju buduće obrazovne strategije.

Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL, USA

### **MEDICAL EDUCATION: PITFALL IN DECISION – MAKING PROCESS**

Lj. Stojiljković

Meta-cognition is an important component of decision-making and it involves students masking a decision about when and how to use particular strategies for problem solving. Dual process theory is a meta-cognitive model that provides insight into cognition. According to this theory, two cognitive systems are used to reason and make decisions. System I, the „intuitive“ system, is a fast and automated response system that is most adequate for routine decisions. System II, the „analytical“ system, is slower and cognitively demanding, making use of conscious application of acquired rules. In this case, individuals opt for a state requiring low cognitive effort without checking, even in urgent situations. System I thinking is therefore prone to bias and judgment error. Apparently both reasoning strategies are important in avoiding errors, and as System I is always active, its bias can only be mitigated by the enhanced monitoring and vigilance of System II. In addition to teaching skills and knowledge, educators may consider teaching students to use strategies for engaging both systems of thinking, especially in high-stakes situations, in order to minimize bias.

The decision about performing an action is also strongly based on the perception of its risk, which depends on how a possible course of action is framed. Framing a decision can cause decision makers to reach different conclusions. In hazardous activities, hig-

her risk activities tend to have greater benefits than lower risk activities. Importantly, though, they are *negatively* correlated in the mind, so that high risk is felt to be associated with low benefit and vice versa. This is because humans perceive risk and act against it using two different mechanisms, risk as determined by analysis, and risk as determined by feelings. The influence of such feelings on framing a decision is called the *affect heuristic*. Although analysis is important in decision-making, the affect has a strong influence, especially in navigation of uncertain circumstances.

Further research is needed to understand how educators can optimize the balance between analytical and affect-based decision-making in medical training. Simulation may be a valuable tool to study medical decision-making and to shape future educational strategies.

*Faculty of Medicine, Kuwait University, Kuwait*

## **PARAKRINI PRENOS SIGNALA IZMEĐU ČELIJA NEUROVASKULARNE JEDINICE TOKOM HIPOKSIJE / ISHEMIJE MOZGA**

*Z. Redžić*

Koncept „neurovaskularne jedinice“ postavljen je tokom prošle decenije, kada se pokazalo da postoji intenzivna parakrina komunikacija između neurona, astrocita, pericita, mikroglije i endotela kapilara mozga, koja obezbeđuje da te ćelije funkcionisu kao funkcionalna jedinica. Osnovni zadatak te jedinice je da obezbedi podešavanja tonusa i propustljivosti krvnih sudova mozga tako da protok krvi kroz određeni region bude dovoljan za zadovoljenje potreba za hranljivim materijama. Ta parakrina komunikacija je također neophodna da bi endotel kapilara mozga razvio i zadržao specifični fenotip, koji omogućava da koncentracija raznih molekula u ekstracelularnoj tečnosti mozga bude konstantna bez obzira na dnevne / periodične promene koncentracije tih molekula u plazmi, kao i da molekuli koji mogu da utiču na neurotransmisiju (pravi i lažni neurotransmiteri) ne mogu da udju iz krvi u ekstracelularnu tečnost mozga.

Parakrina komunikacija između ćelija neurovaskularne jedinice se značajno menja tokom ishemije ili hipoksije mozga. Astrociti u tim uslovima oslobađaju nekoliko peptida, od kojih je najznačajnija grupa vaskularnih endotelnih faktora rasta (VEGF), koji se vezuju za receptore na endotelnim ćelijama i dovode do gubljenja njihovog specifičnog fenotipa, migracije i ubrzanja metabolizma. Smatra se da su ti efekti delimično odgovorni za povećanu propustljivost kapilara mozga u tim uslovima, koja je velikim delom

odgovorna za pojavu vaskularnog edema mozga, koji je ozbiljna i često fatalna posledica ishemije mozga. Sa druge strane, periciti u tim uslovima sekretuju nekoliko peptida, od kojih je najznačajniji angiopoetin 1, čiji su efekti suprotni efektima VEGF-a, stabilizujući specifični fenotip kapilara mozga koji omogućava njihovu selektivnu propustljivost. Ti efekti su odloženi zbog oslobađanja angiopoetina 2 iz endotelnih ćelija, koji je kompetitivni inhibitor angiopoetina 1. Parakrini signali iz astrocita i neurona dovode do aktivacije metaloproteinaza, koje razgrađuju međucelularni matriks, tako da indirektno doprinose povećanoj propustljivosti kapilara i stvaranju edema. Uloga mikroglije u ishemiji / hipoksiji je nerazjašnjena i postoje kontradiktorni eksperimentalni rezultati. Poslednji rezultati pokazuju da tokom i neposredno posle ishemije mikroglija poprma takozvani M2 fenotip, koji karakteriše sekrecija anti-inflamatornih citokina i faktora rasta, dok kasnije, nekoliko dana posle ishemije, te ćelije poprimaju takozvani M1 fenotip koji karakteriše njihova brza migracija i lučenje proinflamatornih citokina.

U zaključku, izgleda da je parakrina komunikacija između ćelija neurovaskularne jedinice velikim delom odgovorna za razvoj komplikacija ishemije mozga, u prvom redu edema koji može biti fatalan.

*Faculty of Medicine, Kuwait University, Kuwait*

## **PARACRINE SIGNALLING IN THE NEUROVASCULAR UNIT DURING HYPOXIA**

*Z. Redžić*

The „neurovascular unit“ concept was made during last decade, when it was shown that there was intensive paracrine communication between neurons, astrocytes, pericytes, microglia and brain capillary endothelium, enabling the operation of these cells as a functional unit. The main purpose of this unit is to ensure the adjustment of vascular tone and permeability of brain blood vessels, in order to maintain sufficient blood flow through the given region and provide a satisfactory supply of nutrients. Furthermore, the paracrine communication is also necessary for enabling the brain capillary endothelium to develop and maintain specific phenotype, thus making sure that concentration of various molecules in extracellular fluid is kept constant regardless of the daily/periodic changes in their plasma concentration, as well as to prevent the entry of molecules affecting neurotransmission (neurotransmitters and pseudo-transmitters) from blood into brain extracellular fluid.

Paracrine intercellular communication within neurovascular unit is changed considerably during brain ischemia or hypoxia. In these conditions, several peptides are released from astrocytes, most importantly, a group of vascular endothelial growth factors (VEGF), binding to receptors on endothelial cells, thus inducing the loss of their specific phenotype, their migration and metabolism acceleration. It is considered that these effects are partly responsible for brain capillaries' increased permeability, being largely responsible for development of brain vascular edema, a serious and often fatal consequence of brain ischemia. However, in these conditions several peptides are secreted from pericytes, with angiopoietin 1 being the most important one, having opposing effects to VEGF, stabilizing capillaries' specific phenotype and enabling their selective permeability. These effects are delayed due to release of angiopoietin 2 from endothelial cells, a competitive inhibitor of angiopoietin 1. Paracrine signals from astrocytes and neurons lead to the activation of metalloproteinases, degrading extracellular matrix, indirectly contributing to increased capillary permeability and formation of edema. The role of microglia in ischemia/hypoxia is unclear, with contradictory experimental results. Recent results have shown that during and immediately after ischemia, microglia acquires M2 phenotype, characterized by secretion of anti-inflammatory cytokines and growth factors, whereas later, several days post-ischemia, these cells acquire M1 phenotype, characterized by their rapid migration and secretion of pro-inflammatory cytokines.

In conclusion, it appears that paracrine communication between the cells of neurovascular unit is largely responsible for the development of complication following brain ischemia, notably brain edema that can have fatal consequences.

Disruption of the neurovascular unit following cerebral ischemia affects protective function of the blood-brain barrier, thus contributing to vasogenic edema and hemorrhagic transformation.

This study explored the effects of mediators released from neurovascular unit cells upon death of brain endothelial cells, astrocytes, pericytes, and microglia during oxygen glucose deprivation.

Rat primary cell cultures were exposed either to oxygen glucose deprivation or control conditions. Cell death and released angiogenic factors were assessed from the media collected from cultures. For some experiments, astrocyte-conditioned media, pericyte-conditioned media, and microglia-conditioned media, collected from the corresponding cell culture

after six-hour oxygen glucose deprivation, were added to the media during oxygen glucose deprivation incubations.

Brain endothelial cells were more susceptible to death following oxygen glucose deprivation than other neurovascular unit cells. Neither astrocyte-conditioned media nor vascular endothelial growth factor165 were protective for pericytes or brain endothelial cells during oxygen glucose deprivation. Vascular endothelial growth factor receptor antagonist significantly reduced cell death of brain endothelial cells treated with astrocyte-conditioned media or vascular endothelial growth factor165. Pericyte-conditioned media were protective for brain endothelial cells and microglia, but this was not mediated by pericyte-released angiopoietin 1. Soluble angiopoietin 1/angiopoietin 2 receptor Tie2 was protective for brain endothelial cells. Microglia-conditioned media were protective for astrocytes and brain endothelial cells, possibly through transforming growth factor  $\beta$ 1 or interleukin 6.

Microglia-derived signaling molecules, but not angiogenic factors, were protective for neurovascular unit cells during oxygen glucose deprivation. This finding could identify a potential therapeutic target for ischemic stroke.

*Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu  
Institut za medicinsku i kliničku biohemiju*

## **ZNAČAJ POLIMORFIZMA GLUTATION TRANSFERAZA U PODLOŽNOSTI ZA NASTANAK OBOLJENJA**

*T. Simić*

Glutation S-transferaze (GST) su superfamilija proteina koji u ćelijama imaju brojne katalitičke i nekatalitičke uloge. GST katališu reakcije konjugacije elektrofilnih metabolita endogenog i egzogenog porekla sa glutationom, čime se najčešće smanjuje njihova toksičnost. Pored toga, GST svojom seleno-nezavisnom glutation peroksidaznom aktivnošću štite ćelije od oksidativnog stresa. U najvažnijim citosolnim klasama GST kod čoveka zabeleženo je prisustvo genskog polimorfizma, koji za posledicu ima odsutnu ili izmenjenu katalitičku efikasnost enzima. Usled nedostatka ili prisustva manje efikasnog specifičnog »ešalona« GST, pojedine osobe imaju smanjen kapacitet za zaštitu od elektrofilnih jedinjenja i oksidativnog stresa. Fokus naših istraživanja je bio na rasvetljavanju značaja polimorfizama gena za različite GST u malignim i nemalignim oboljenjima kanalnog sistema.

Istraživanja polimorfizama gena za glutathion transferaze u malignim oboljenjima kanalnog sistema pokazala su da postoji povezanost između pojedinih varijanti gena za GST i rizika za nastanak karcinoma bubrežnog parenhima i karcinoma prelaznog epitela mokraćne bešike, koja je najčešće udružena sa delovanjem faktora sredine kao što su pušenje i izloženost profesionalnim kancerogenima. U toku progresije tumora bubrega, gornjeg urotelijuma i bešike izoenzimski profil ekspresije GST se značajno menja, pri čemu su ove promene tkivno specifične. U pojedinim tumorima, kao što je karcinom mokraćne bešike, pokazano je da polimorfna ekspresija GST ima prognostički značaj, zbog uloge koju ovi enzimi imaju u detoksikaciji antitumorskih lekova.

Istraživanja funkcionalnog značaja polimorfizma gena za GST u hroničnom zatajivanju bubrega pokazala su ne samo značaj koji ovi enzimi imaju u patogenezi jednog od najtežih oblika oksidativnog stresa u humanoj patologiji, već i ogroman potencijal koji GST genotipizacija može imati u praćenju ovih bolesnika. Naime, pokazana je povezanost genotipova GST udruženih sa odsustvom enzima ili manjom aktivnosti sa težim stepenom oksidativnog stresa. Prisustvo oblika enzima, koji za posledicu imaju pojačan oksidativni stres, udruženo je sa lošijom prognozom u pogledu nastanka kardiovaskularnih komplikacija i smrti. U izučavanju funkcionalnog značaja polimorfne ekspresije GST napravljen je korak dalje, kada je nedavno ustanovljeno da smanjena ekspresija enzima GSTA1 predstavlja značajan rizik za nastanak Balkanske endemske nefropatije (BEN). U uslovima *in silico* pokazano je da GSTA1 može učestvovati u metabolizmu ohratoksina, jednog od potencijalnih uzročnika BEN.

School of Medicine, University of Belgrade, Serbia  
Institute of Medical and Clinical Biochemistry

## THE IMPORTANCE OF GLUTATHIONE TRANSFERASE POLYMORPHISM IN SUSCEPTIBILITY TO DISEASE DEVELOPMENT

T. Simić

Glutathione S-transferases (GSTs) are a superfamily of cell proteins that possess numerous catalytic and non-catalytic roles. GSTs are involved in detoxification of a wide range of exogenous and endogenous electrophilic compounds by catalyzing their conjugation to glutathione, most often resulting in decreased toxicity. Due to the seleno-independent glutathione-peroxidase activity, GSTs protect cells from oxidative stress. Genetic polymorphism is found among major classes

of human cytosolic GSTs resulting in the absent or modified catalytic efficiency of the enzyme. Due to the lack or the presence of less efficient specific GST „echelon“, some people exhibit a reduced capacity against electrophilic compounds and oxidative stress. We aimed to determine the importance of GST polymorphisms in various malignant and non-malignant diseases of urinary tract.

Our results on the role of GST polymorphisms in malignant diseases of urinary tract indicated the correlation between certain GST gene variants and the risk of renal cell carcinoma and transitional cell carcinoma, usually associated with the exposure to environmental factors such as smoking and occupational carcinogens. During the progression of kidney, upper urothelium and bladder tumors – significant tissue-specific changes in GST isoenzyme expression profile were observed. It was shown for bladder cancer that the polymorphic GST expression is of prognostic significance due to the role in anticancer drug detoxification.

Investigations of the functional significance of GST gene polymorphisms in chronic renal failure (CRF), indicated not only the importance of these enzymes in the pathogenesis of one of the worst forms of oxidative stress in human pathology, but also the huge potential that GST genotype may possess in monitoring these patients. Namely, GST genotypes resulting in the absent or decreased enzyme activity were found to be associated with severe degree of oxidative stress and worse prognosis in terms of cardiovascular complications and death in patients with CRF. Above all, it has been recently shown that decreased expression of the GSTA1 enzyme carries a significant risk for Balkan endemic nephropathy (BEN). According to the *in silico* analysis GSTA1 is proved to be involved in the metabolism of ochratoxin, one of the potential causes of BEN.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu  
Institut za medicinsku i kliničku biohemiju

## STRUKTURNE I BIOHEMIJSKE KARAKTERISTIKE POREMEĆAJA SINAPTICKE PLASTIČNOSTI U PSIHIJATRIJSKIM OBOLJENJIMA

N. Petronijević

Sinaptička organizacija mozga se dešava tokom pre- i post- natalnog neurorazvoja ali se remodelovanje sinaptičkih kontakata nastavlja tokom života. Cilj našeg istraživanja je bio da se ispituju molekularne i strukturne karakteristike neuronskih mreža u shizofreniji (SCH), depresiji i hemijski indukovanoj traumatičkoj promeni mozga.

Ispitivanja poremećaja u SCH se vršena na animalnim modelima i humanim uzorcima. Korišćena su dva animalna modela koji oponašaju simptome i znake SCH: perinatalna primena fenciklidina (PCP) i maternalna deprivacija. Stereološkom analizom motornog korteksa, cingulatnog korteksa i hipokampusa odraslih pacova perinatalno tretiranih PCP-om ustanovljeno je smanjenje gustine projekcionih neurona u CA3 i girusu dentatusu hipokampusa, i smanjenje broja parvalbumin+, rilin+, kalbindin+, kalretinin+ i somatostatin+ ćelija, povećanje broja inhibitornih perisomatičkih terminala oko princplanih neurona kao i povećanje ekspresije neuregulina-1 u korteksu i hipokampusu. Takođe je pokazano je da perinatalna primena fenciklidina dovodi do oksidativnog stresa u mozgu i smanjenja koštane mase i kvaliteta kosti kod pacova, kao i da je primena risperidona praćena značajnom reverzijom ovih promena. Na ovom modelu je zapažen i poremećaj termoregulacije kao i povećana osetljivost pacova perinatalno tretiranih PCP-om na lindanom izazvane epileptične napade. Na drugom modelu SCH je pokazan dugotrajni efekat maternalne deprivacije, izvedene 9. postnatalnog dana, na volumen i broj neurona u neokorteksu i hipokampusu i uticaj na holinergički sistem mozga pacova. Analizom biohemijskih pokazatelja u krvi psihijatrijskih pacijenata pokazane su promene nivoa citokina u serumu obolelih od depresije i SCH. Na aluminijumskom modelu Alchajmerove bolesti je pokazan toksičan efekat aluminijuma na mitohondrijalni metabolizam, holinergički sistem i pokazatelje oksidativnog stresa, kao i da ekstrakt zelenog čaja smanjuje neurotoksičnost aluminijum hlorida.

Sagledavanje složenih interakcija između različitih molekula koji su odgovorni za pravilnu organizaciju sinaptičkih kontakata je od izuzetnog značaja za razumevanje molekularnih osnova shizofrenije i drugih psihijatrijskih oboljenja kao i za razvoj novih terapijskih strategija.

*School of Medicine, University of Belgrade, Serbia  
Institute of Medical and Clinical Biochemistry*

## **STRUCTURAL AND BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF SYNAPTIC PLASTICITY ALTERATIONS IN PSYCHIATRIC DISORDERS**

*N. Petronijević*

Synaptic organization of the brain occurs during pre- and post-natal brain development but remodeling of preformed contacts continues throughout the life. The aim of our investigation was to examine the molecular and structural characteristics of neuronal networks in schizophrenia (SCH), depression and chemically induced brain trauma.

Investigations of the changes in the SCH were done on animal models and human samples. We have used two animal models that mimic symptoms and signs of SCH: perinatal phencyclidine (PCP) administration and maternal deprivation. Stereological analysis of motor and cingulate cortex and hippocampus of adult rats perinatally treated with PCP has revealed decrease in the density of the projecting neurons in the CA3 and dentate gyrus of hippocampus, as well as, the decrease of the number of parvalbumin+, reelin+, calbindin+, calretinin+ i somatostatin+ cells, and the increase of the number of perisomatic inhibitory terminals around pyramidal cells. The expression of neuregulin-1 was increased in the cortex and hippocampus. We have also shown the presence of oxidative stress in the brain and the decrease of the bone mineral density in the rat perinatally treated with PCP. Risperidone application has led to a reversal of the observed changes. Furthermore, the disorders of thermoregulation and increased sensitivity to lindane induced seizures were found in PCP perinatally treated rats. On the other SCH model we have demonstrated the long-term effect of the maternal deprivation, performed on 9<sup>th</sup> postnatal day, on the volume and the number of neurons in the neocortex and hippocampus, as well as, on the cholinergic system in rat brain. Analysis of the biochemical parameters in the blood of psychiatric patients has shown the changes in the levels of cytokines in the serum of patients suffering from SCH or depression. On the aluminum model of Alzheimer's disease, the toxic effects of aluminum on the mitochondrial metabolism, cholinergic system and oxidative stress parameters, and the protective effects of green tea on neurotoxicity of aluminum chloride were demonstrated.

Investigation of the complex interaction between different molecules responsible for synaptic contacts is of exceptional importance for the understanding

of the molecular basis of schizophrenia and the other psychiatric disorders and for the development of the new therapeutic strategies.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu  
Institut za medicinsku i kliničku biohemiju

## MODULACIJA PUTEVA KOJI KONTROLIŠU UNUTARĆELIJSKI ENERGETSKI BALANS U TERAPIJI TUMORA I NEUROINFLAMATORNIH OBOLJENJA

A. Isaković

Definisanje novih terapijskih pristupa kao i mehanizama njihovog delovanja sa ciljem efikasnije terapije i boljeg ishoda lečenja, predstavlja jedan od ciljeva današnjeg istraživanja u medicini. Poznato je da je poremećaj regulacije unutarćelijskog energetskeg balansa zajednička osobina mnogih malignih i imunoloških bolesti. Ključni unutarćelijski energetski senzor je adenzin monofosfatom aktivirana protein kinaza (AMPK), koja doprinosi očuvanju energije modulacijom aktivnosti ključnih enzima metaboličkih procesa i signalnih molekula (Raptor, Akt, mTOR, p70S6K, 4E-BP1) a koji su uključeni u kontrolu sinteze i razgradnje proteina a time i ćelijsku proliferaciju. U tom svetlu, cilj ovih istraživanja je da se ispita terapijski potencijal modulacije signalnih puteva koji regulišu unutarćelijski energetski balans primenom različitih endogenih i egzogenih agenasa, primenom različitih *in vitro* eksperimentalnih modela tumora i *in vivo* modela autoimunskih obolenja CNS-a, kao što je eksperimentalni autoimunski encefalomijelitis (EAE). Pokazano je da različiti endogeni (adenozin) kao i egzogeni agensi (metformin, indometacin, ribavirin, ekstrakti *Sideritis Scardica*, PCP) ispoljavaju citotoksičan efekat prema gliomima (C6 ćelijska linija glioma pacova, U251 ćelijska linija humanog glioma, SHSY5Y ćelijska linija humanog neuroblastoma, primarna kultura humanog glioblastoma), pri čemu neki od njih (ribavirin, PCP, indometacin) dovode do različitih vidova ćelijske smrti (apoptoza/autofagija) koje su zavisne od AMPK, dok za druge (ekstrakti *Sideritis Scardica*) AMPK aktivacija nije ključan događaj koji se nalazi u osnovi njihovog citotoksičnog delovanja. Takođe je pokazano da atipični antipsihotici svoj povoljni efekat na klinički tok EAE, pored već pokazanog antiinflamatornog delovanja, ostvaruju modulacijom AMPK/Akt signalnog puta, što predstavlja novi mogući pristup u terapiji neuroinflamatornih bolesti.

School of Medicine, University of Belgrade, Serbia  
Institute of Medical and Clinical Biochemistry

## MODULATION OF INTRACELLULAR ENERGY BALANCE-CONTROLLING SIGNALING PATHWAYS IN THERAPY OF CANCER AND NEUROINFLAMMATORY DISORDERS

A. Isaković.

One of the goals of experimental medicine is to define new therapeutical approaches as well as the mechanisms of their action and observed positive therapeutical effects. It is known that disruption of intracellular energy balance regulation is a common feature of both cancer and various immune disorders. Adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) is a key intracellular energy sensor that preserves energy by modulating the activity of key regulatory metabolic enzymes and signaling molecules (Raptor, Akt, mTOR, p70S6K, 4E-BP1) involved in regulation of protein synthesis/degradation, and therefore, cell proliferation. Hence, the aim of this research is to explore therapeutic potential of pharmacological AMPK modulation using *in vitro* different tumor cell lines and *in vivo* model of CNS autoimmune disorders, such as experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). We demonstrated that endogenous (adenosine) as well as exogenous agents (metformin, indometacin, ribavirin, *Sideritis Scardica* extracts, PCP) are cytotoxic to glioma cells (C6 rat glioma, U251 human glioma, SHSY5Y human neuroblastoma cell line, primary culture of human glioblastoma), whereby some of them (indometacin, ribavirin, PCP) induce AMPK-dependent cell death (apoptosis/autophagy) while cell death induced by others (*Sideritis Scardica* extracts) seems to be AMPK – independent. It was also found that atypical antipsychotics exert their beneficial effect on EAE clinical course through modulation of AMPK/Akt signalling pathway, together with direct antiinflammatory activity, which can be therefore considered as a potential therapeutic approach in neuroinflammation.

**ULOGA KINAZE AKTIVIRANE ADENOZIN MONOFOSFATOM U PROCESU NEURO-DEGENERACIJE U PARKINSONOVOJ BOLESTI**

I. Marković

Kinaza aktivirana adenozin monofosfatom (AMPK) je ključni unutarćelijski energetska senzor, koji doprinosi očuvanju energije modulacijom aktivnosti metaboličkih enzima i signalnih molekula koji regulišu sintezu proteina i proliferaciju. U nervnom sistemu, AMPK ima izuzetno značajnu ulogu u kontroli energetske homeostaze i preživljavanja, a promene u AMPK signalnom putu su pokazane kod više modela neurodegeneracije. Alfa-sinuklein (ASYN) ima vrlo značajnu ulogu u patogenezi Parkinsonove bolesti. Prekomerna ekspresija (ASYN) u ćeliji dovodi do poremećaja funkcije mitohondrija, što može uzrokovati smanjen kapacitet za sintezu ATP-a, i aktivaciju AMP-om aktivirane kinaze. Cilj ovog istraživanja je da se u eksperimentalnom modelu neurodegeneracije u Parkinsonovoj bolesti (prekomerna ekspresija alfa-sinukleina) ispita terapijski potencijal modulacije signalnih puteva koji regulišu unutarćelijski energetska balans. Kao model se koristi ćelijska linija neuroblastoma SH-SY5Y koja prekomerno proizvodi sinuklein. Prekomerna sinteza ASYN je indukovala smanjeno preživljavanje diferenciranih ćelija neuroblastoma, koje je bilo praćeno smanjenom aktivacijom AMPK signalnog puta (LKB1/AMPK/Raptor), što je pokazano i u primarnim neuronima sa prekomernom ekspresijom ASYN. Primena farmakoloških aktivatora AMPK, metformina i AICAR-a, dovela je do smanjenja neurotoksičnog efekta uzrokovanog ASYN, koje nije bilo praćeno aktivacijom Akt signalnog puta, niti indukcijom autofagije. Primena medijuma koji sadrži sekretovani ASYN, koji potiče od ćelija sa prekomernom ekspresijom ASYN, uzrokovala je smanjeno preživljavanje diferenciranih ćelija, uz smanjenje aktivacije AMPK signalnog puta. I u ovom slučaju farmakološki aktivatori AMPK su imali neuroprotektivni efekat, kako u ćelijama neuroblastoma, tako i u PC12 ćelijama feohromocitoma pacova. Smanjena aktivacija AMPK primenom transfekcije malom ukusničastom RNK – shRNA (engl. short hairpin RNA) je doprinela povećanju osetljivosti ćelija neuroblastoma na neurotoksično delovanje ASYN. Dobijeni rezultati ukazuju da bi modulacija aktivnosti AMPK mogla biti neuroprotektivna u uslovima delovanja unutarćelijskog i vanćelijskog ASYN, što može biti značajno u razmatranju novih terapijskih strategija u Parkinsonovoj bolesti.

**THE ROLE OF AMP-ACTIVATED PROTEIN KINASE IN NEURODEGENERATION IN PARKINSON'S DISEASE**

I. Markovic.

Parkinson's disease (PD) is the most common neurodegenerative movement disorder, characterized by a progressive loss of dopamine-producing neurons in the substantia nigra (pars compacta) and formation of intracellular inclusions called Lewy bodies, whose major constituent is alpha-synuclein (ASYN). It has recently been demonstrated that ASYN binds to mitochondria and that ASYN-overexpressing cells exhibit mitochondrial dysfunction, which may result in decreased capacity for ATP generation leading to the activation of main intracellular energy sensor, AMP-activated protein kinase (AMPK). In the present study, we investigated the role of AMPK, in the in vitro neurotoxicity of alpha-synuclein (ASYN). The loss of viability in retinoic acid-differentiated SH-SY5Y human neuroblastoma cells inducibly overexpressing wild-type ASYN was associated with the reduced activation of AMPK and its activator LKB1, as well as AMPK target Raptor. ASYN-overexpressing rat primary neurons also displayed lower activity of LKB1/AMPK/Raptor pathway. Restoration of AMPK activity by metformin or AICAR reduced the in vitro neurotoxicity of ASYN overexpression, acting independently of the prosurvival kinase Akt or the induction of autophagic response. The conditioned medium from ASYN-overexpressing cells, containing secreted ASYN, as well as dopamine-modified or nitrated recombinant ASYN oligomers, all inhibited AMPK activation in differentiated SH-SY5Y cells and reduced their viability, but not in the presence of metformin or AICAR. The RNA interference-mediated knockdown of AMPK increased the sensitivity of SH-SY5Y cells to the harmful effects of secreted ASYN. AMPK-dependent protection from extracellular ASYN was also observed in rat neuron-like pheochromocytoma cell line PC12. These data demonstrate the protective role of AMPK against the toxicity of both intracellular and extracellular ASYN, suggesting that modulation of AMPK activity may be a promising therapeutic strategy in Parkinson's disease.



# MINI SIMPOZIJUM HIGIJENSKO – EKOLOŠKI ČINIOCI I ZDRAVLJE

Institut za higijenu i medicinsku ekologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Centar za hipertenziju, KCS

Gradski zavod za javno zdravlje Beograd

## GRADSKA BUKA I KRVNI PRITISAK STANOVNIŠTVA – POPULACIONE STUDIJE BEOGRADSKOG TIMA ZA BIOLOŠKE EFEKTE BUKE (BETBEN)

G. Belojević, K. Paunović, B. Jakovljević, V. Stojanov, V. Slepčević, J. Ilić Živojinović

Beogradski tim za biološke efekte buke koji čine stručnjaci iz oblasti higijene i kardiologije sproveo je populacione studije u Beogradu na uzorcima od 2503 odrasle osobe, 328 predškolske dece i 1113 školske dece o uticaju komunalne buke na krvni pritisak. Opština Stari Grad kao tipično gradska sredina poslužila je kao područje na kojem su u prvoj fazi istraživanja sprovedena akustička merenja u 70 ulica. Merenja krvnog pritiska obavljena su živinim sfigmomanometrom kod onih ispitanika kod kojih nije dijagnostikovana hipertenzija i ne uzimaju terapiju. Kod odraslog stanovništva koje živi u ulicama sa ekvivalentnim nivoom noćne buke iznad 45 dB (A) bilo je značajno više ispitanika sa hipertenzijom u odnosu na sredine sa noćnom bukom  $\leq 45$  dB (A) (23.6% vs. 17.5%). Posle statističkog prilagođavanja u odnosu na porodičnu istoriju hipertenzije, dob, BMI, pušačke navike, fizičku aktivnost i konzumiranje alkohola, za muškarce je utvrđena za 58% veća šansa da dobiju hipertenziju ukoliko žive u bučnoj sredini duže od 10 godina (OR = 1.58; 95 CI = 1.03-2.42;  $p = 0.038$ ), dok kod žena uticaj buke na pojavu hipertenzije nije značajan. Kod predškolske dece uzrasta 3-7 godina koja žive u sredini sa noćnom bukom  $Leq > 45$  dB (A) i koja idu u obdaništa u ulicama sa dnevnim nivoom buke  $Leq > 60$  dB (A) prevalencija hipertenzivnih vrednosti krvnog pritiska bila je viša nego kod dece iz tih ulica (5,7 vs. 1,5;  $p = 0,054$ ). Sistolni pritisak bio značajno viši (5 mmHg u proseku) kod dece iz bučnih ulica i obdaništa u poređenju sa decom iz tihe obe sredine ( $p < 0,01$ ). Multipna regresiona analiza posle prilagođavanja u odnosu na dob, pol, percentil BMI u odnosu na dob, porodičnu istoriju hipertenzije i socioekonomski status pokazala je značajnu pozitivnu korelaciju između izlaganja dece komunalnoj buci i sistolnog pritiska ( $p$

= 0,009). Kod školske dece uzrasta 7-11 godina nađeno je da ukoliko su njihove škole locirane u ulici sa javnim saobraćajem sistolni pritisak je viši za 1.3 mmHg u odnosu na decu iz škola bez javnog saobraćaja, posle prilagođavanja u odnosu na dob, pol, BMI, porodičnu istoriju hipertenzije, uslove stanovanja i zdravstveno značajne navike ( $p < 0.05$ ).

Uprava za vojno zdravlje Ministarstva odbrane, Beograd

Vojna akademija, Univerzitet odbrane, Beograd

Institut za higijenu i medicinsku ekologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

## HIGIJENSKO-EKOLOŠKI ČINIOCI U ETIOLOGIJI RAKA MOKRAĆNE BEŠIKE – OSNOVA ZA SKRINING

V. Radosavljević, G. Belojević

Rak mokraćne bešike (RMB) je najskuplji karcinom za lečenje. Njegova učestalost i smrtnost nisu smanjeni u poslednje tri decenije. Brojne nepoznanice i dalje opterećuju etiologiju RMBa. Postoji potreba za jeftinim, neinvazivnim skrining testom, primenljivim za rano otkrivanje asimptomatskih osoba, sa zadovoljavajućom senzitivnošću i specifičnošću. Kritična pitanja etiologije RMBa klasifikovali smo kao unos, toksičnost i metabolizam, količina i trajanje izloženosti kancerogenima u bešici. Na osnovu dokazanih faktora rizika za RMB, predstavljamo jednostavan sistem bodovanja kao deo novog metoda skrininga za RMB. Rezultati studija o etiologiji RMBa uglavnom su heterogeni zbog nedostatka istraživanja jedinjenja i njihovih međusobnih interakcija prisutnih u mokraćnoj bešici, apsorpcije kancerogena kroz kožu i njihovog udisanja, kao i dnevne dinamike izlaganja egzogenim faktorima rizika. Mi smo formulisali metod za odabir visokorizičnih osoba za RMB tj., za skrining RMBa koji je sastavni deo novog modela prevencije RMBa sa četiri nivoa. Interakcije kancerogena i njihova svakodnevna dinamika zaslužuju više pažnje u daljem razjašnjavanju etiologije RMBa. Novi pokušaji skrininga RMBa treba da budu usmereni na analizu sadržaja urina (kancerogene, antioksidante), a ne samo na hematuriju i biomarkere koji se trenutno i delimično (ne)koriste. Predlažemo ovaj metod za odabir visokorizičnih osoba za skrining RMBa.

Endorkinološka služba, Klinika za internu medicine, KBC Zemun  
 Nefrološka služba, Klinika za internu medicine, KBC Zemun  
 Institut za javno zdravlje Srbije dr Milan Jovanović-Batut, Beograd  
 Laboratorijska služba, KBC Zemun  
 Institut za transfuziju krvi Srbije, Beograd

## UTICAJ KONCENTRACIJE MAGNEZIUMA U VODI ZA PIĆE NA NEKE KOMPONENTE METABOLIČKOG SINDROMA KOD ZDRAVOG STANOVNIŠTVA

Z. Rašić Milutinović, G. Peruničić Peković, D. Jovanović,  
 Z. Gluvić, Lj. Bokan, M. Čanković Kadijević

Magnezijum (Mg) je jedan od najzastupljenijih intracelularnih katjona i ima glavnu ulogu u mnogim fiziološkim procesima, kao što su neuromuskularna ekscitabilnost, mišna kontrakcija, sekrecija hormona, kao i u metaboličkim procesima. Kofaktor je u reakcijama u kojima učestvuje ATP, i otuda njegov deficit može imati dramatične posledice na metabolizam u celini. Magnezijum takodje deluje kao antagonist kalcijumskih kanala i igra ključnu ulogu u modulaciji bilo koje aktivnosti vodjene promenom koncentracije intracelularnog kalcijuma (npr. mišićna kontrakcija, insulinska sekrecija). Hronično izlaganje deficitarnom unosu Mg očekivano povećava rizik za pojavu hipertenzije, dislipidemije, dijabetesa tip 2, odnosno svih komponenti metaboličkog sindroma. Nedovoljan broj prospektivnih studija sa zdravim stanovništvom pokazao je različite rezultate. Većina je, ipak, saglasna sa tvrdnjom da veći unos Mg učestvuje u očuvanju glukozne homeostaze, tj. niže glikemije našte, niže parametre insulinske rezistencije (HOMA-IR i Masuda index), kao i manji stepen progresije metaboličkog sindroma do dijabetesa tip 2. Nekoliko epidemioloških studija je ukazalo na blisku poveznost tvrdoće vode za piće sa kardiovaskularnim oboljenjima, hipertenzijom, koronarnom bolešću i sl. Mi smo, takodje, pokušali da ispitamo moguću povezanost sadržaja minerala, pre svega Mg i Ca, u vodi za piće sa učestalošću hipertenzije, dislipidemije, insulinske rezistencije i disglukemije kod zdravog stanovništva u tri različite oblasti u Srbiji. Ustanovili smo da su u regiji sa najvišom koncentracijom Mg u vodi za piće vrednosti Mg seruma bile najviše, dok su dijastolna tenzija i trigliceridi seruma bili najniži. Regresionom analizom, posle uzimanja u obzir životnog doba, pola i indeksa telesne mase, holesterol i Mg seruma su pokazali nezavisnu povezanost sa visinom dijastolnog krvnog pritiska, Mg seruma sa nivoom triglicerida, a količnik Ca/Mg seruma sa visinom glikemije našte. Otuda su i naši zaključci u saglasnosti sa preporukama za adekvatan unos Mg, kao suplementa hrani i/ili vodi za piće, u prevenciji metaboličkog sindroma, dijabetesa i kardiovaskularnih oboljenja.

Institut za higijenu i medicinsku ekologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Institut za epidemiologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu  
 Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“, Beograd  
 Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu  
 Institut za medicinsku statistiku i informatiku, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

## INFLAMATORNI MARKERI I PERIFERNA ARTERIJSKA BOLEST

M. Maksimović, H. Vlajinac, Đ. Radak,  
 J. Marinković, J. Jorga

Periferna arterijska bolest u donjim ekstremitetima predstavlja jednu od kliničkih manifestacija aterosklerotskog oboljenja. Prema podacima iz literature, prevalencija ove bolesti varira od 2% do preko 30%, u zavisnosti od starosti, pola i rase. Inflamacija predstavlja jedan od važnijih etioloških činilaca u etiologiji ovog oboljenja. Cilj istraživanja je bio da se ispita povezanost pojedinih inflamatornih markera sa težinom perifernog arterijskog oboljenja. U istraživanju je korišćena studija preseka (studija prevalencije). Istraživanje je urađeno na Institutu za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“ u Beogradu u periodu od aprila 2006. godine do novembra 2007. godine. U studiju je uključeno 388 pacijenata sa perifernom arterijskom bolešću, koja je bila dijagnostikovana pomoću Dopler sonografije koja radjena na oba ekstremiteta i izražena kao Ankle Brachial Index (ABI) manji od 0,9 i na osnovu simptoma. Na osnovu nalaza ABI pacijenti su podeljeni u dve grupe ( $\leq 0,40$  i  $> 0,40$ ). U istraživanje nisu bila uključena maloletna lica i pacijenti sa malignim oboljenjima. Nivo ultra-senzitivnog C-reaktivnog proteina (hsCRP) i fibrinogena je meren korišćenjem Imunoturbidimetrijskog testa. Vrednosti hsCRP  $< 1$  mg/L su kategorisane kao niske, od 1 do 3 mg/L kao normalne, a  $\geq 3$  mg/L su smatrane povišenim, dok su referentne vrednosti za fibrinogen bile 2-4 g/L. Vrednosti hsCRP su bile niske kod 41 pacijenta (10,6%), srednje kod 152 (39, 2%) a povišene kod 195 (50,2%) pacijenata. Pacijenti sa povišenim vrednostima hsCRP su imali i značajno češće težu formu oboljenja ( $p < 0,001$ ). Među obolelima sa težim oblikom perifernog arterijskog oboljenja (ABI  $< 0,40$ ), u poređenju sa pacijentima čiji je ABI bio  $\geq 0,40$ , bilo je značajno više osoba sa povećanim vrednostima fibrinogena (36,8% vs. 25,4%;  $p = 0,018$ ). Više od polovine pacijenata sa perifernim vaskularnim oboljenjem je imalo povišene vrednosti hsCRP, a skoro jedna trećina je imala povećane vrednosti fibrinogena. Povišene vrednosti inflamatornih markera su bile češće kod osoba sa težom formom bolesti. Dobijeni rezultati ukazuju na potrebu praćenja rezultata nivoa hsCRP i fibrinogena kod obolelih od perifernog arterijskog oboljenja u cilju prevencije komplikacija i smanjenja pratećih komorbiditeta.

Institut za higijenu i medicinsku ekologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

## KRATKOROČNI UTICAJ BUKE NA KARDIOVASKULARNI SISTEM U EKSPERIMENTALNIM USLOVIMA

K. Paunović

Dosadašnja epidemiološka istraživanja ukazuju na povezanost između dugoročne izloženosti buci u životnoj sredini i pojave arterijske hipertenzije kod odraslih osoba. Sa druge strane, poznati su mehanizmi kojima i kratkotrajno izlaganje buci dovodi do povećanja krvnog pritiska. Cilj ove studije je procena promena krvnog pritiska i hemodinamskih parametara pri kratkoročnom izlaganju odraslih osoba buci velikog intenziteta. Eksperimentalna studija je sprovedena u periodu od 2009. do 2012. godine u Centru za hipertenziju Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Učestvovala su 152 volontera – studenti medicine i mladi lekari, prosečne starosti 25 godina. Ispitanici su slušali snimljenu drumsko-saobraćajnu buku ekvivalentnog nivoa zvuka od 89 dBA u trajanju od 10 minuta. Pre i posle izlaganja buci, ispitanici su mirovali u potpunoj tišini po 10 minuta. Hemodinamski parametri i krvni pritisak praćeni su u toku celog eksperimenta. Rezultati pokazuju da u toku izlaganja buci dolazi do vazokonstrikcije (povećanja perifernog vaskularnog otpora) krvnih sudova, te povećanja sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska. Nakon izlaganja buci, preovladava kompenzatorni mehanizam hipodinamije (smanjenje srčanog protoka), koji dovodi do smanjenja krvnog pritiska. Ovi efekti bili su slični kod muškaraca i kod žena. Dizajn studije ne omogućava predviđanje dugoročnih posledica izlaganja buci u životnoj sredini. Analiza svih hemodinamskih parametara u toku svakog minuta izlaganja buci daće bolji uvid u procese i mehanizme kojima buka kao stresor utiče na funkciju kardiovaskularnog sistema.

Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“, Beograd  
Institut za higijenu i medicinsku ekologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Institut za hemiju, tehnologiju i metalurgiju, Centar za hemiju, Beograd  
Odeljenje za endokrinologiju, KBC Zemun  
Hemijski fakultet, Univerzitet u Beogradu

## POVEZANOST KONCENTRACIJE ARSENA U VODI ZA PIĆE SA RAZVITKOM DIJABETESA TIP 2 I AKUTNIM KORONARNIM SINDROMOM NA TERITORIJI OPŠTINE ZRENJANIN

D. D. Jovanović, K. Paunović, B. Jakovljević,  
D. D. Manojlović, Z. Rašić Milutinović, B. P. Dojčinović

Arsen je decenijama prisutan u vodi za piće javnih vodovodnih sistema u opštini Zrenjanin. Njegovo konstantno prisustvo u koncentracijama većim od maksimalno dozvoljene (10 µg/L) predstavlja veliki javno-zdravstveni problem u Srbiji. Međutim, u našoj populaciji do sada nije ispitivan njegov uticaj na pojavu dijabetesa tip 2 i akutni koronarni sindrom. Istraživanje je zasnovano na podacima o broju novodijagnostikovanih slučajeva dijabetesa tip 2 i akutnog koronarnog sindroma iz populacionog Registra za dijabetes i akutni koronarni sindrom opštine Zrenjanin u Zavodu za javno zdravlje u Zrenjaninu (ZZJZ), za period od 2006. do 2010. godine, i Registra za dijabetes i akutni koronarni sindrom Republike Srbije u Institutu za javno zdravlje Srbije. Medijana koncentracije arsena u vodi za piće izloženog dela opštine Zrenjanin iznosila je 95 µg/L, dok je u neizloženoj bila 1 µg/L. Rezultati istraživanja su pokazali da je standardizovana stopa incidencije novodijagnostikovanih od dijabetesa tip 2 značajno veća u izloženoj populaciji nego u neizloženoj. Značajno je veći rizik za obolevanje od ove bolesti kod izloženih arsenu iz vode za piće u odnosu na neizložene. Osobe sa akutnim koronarnim sindromom izložene povećanim koncentracijama arsena u vodi za piće su pod većim rizikom da imaju anginu pectoris i perifernu arterijsku bolest. Standardizovana stopa incidencije akutnog koronarnog sindroma bila je veća kod izložene populacije u odnosu na neizloženu. Verovatnoća fatalnog ishoda kod akutnog koronarnog sindroma bila je dva puta veća kod izloženih arsenu u vodi za piće u poređenju sa neizloženima. Konzumiranje srednje niskih koncentracija arsena u vodi za piće povećava rizik za pojavu dijabetesa tip 2 i akutnog koronarnog sindroma.

## PROCENA UNOSA NATRIJUM-HLORIDA KOD ZDRAVOG ODRASLOG STANOVNI- ŠTVA NA OSNOVU DVADESETČETVO- ROČASOVNE URINARNE EKSKEKCIJE NATRIJUMA

M. Popović

Istraživanje je sprovedeno sa ciljem da se proceni unos soli (natrijum-hlorida) kod zdravog odraslog stanovništva Novog Sada po međunarodno priznatoj metodi dvadesetčetvoročasovne urinarne ekskrecije natrijuma. Istraživanje je po prvi put omogućilo uvid u veličinu unosa soli ishranom i prevalenciju prekomernog unosa soli, jednog od značajnih činilaca rizika za razvoj hipertenzije, kardiovaskularnih bolesti, moždanog udara, retencije tečnosti i edema, osteoporoze, hronične bubrežne bolesti, karcinoma želuca i drugih bolesti koje se povezuju sa prekomernim unosom soli. U ispitivanoj populaciji dobijeni su podaci o znanju o štetnim posledicama prekomernog unosa soli na zdravlje, stavovima i navikama ispitanika u vezi sa unosom soli. Sprovedena je opservaciona analitička studija preseka na uzorku od 150 odraslih ispitanika Novog Sada (75 žena i 75 muškaraca) starosti od 18 do 65 godina koji su upućeni na preventivne preglede u periodu od 18. februara do 29. aprila 2011. godine i od 09. januara do 30. aprila 2012. godine. Kriterijum za uključivanje u studiju ispunilo je 296 ispitanika koji su činili inicijalni uzorak ispitanika. Na osnovu definisanih kriterijuma za isključivanje, iz istraživanja je isključeno 146 ispitanika. Procenjen prosečan unos soli u uzorku odraslog stanovništva Novog Sada iznosio je  $12,12 \pm 4,79$  g, odnosno  $14,22 \pm 4,98$  g kod muškaraca, značajno više u odnosu na prosečnih  $10,02 \pm 3,54$  g kod žena. Gotovo svi ispitanici unose količine soli koje su veće od populacionog nutritivnog cilja od 5 g, a ni jedan ispitanik ne unosi količine soli koje se preporučuju u okviru nefarmakološkog lečenja hipertenzije. Gojazni ispitanici i ispitanici sa izuzetno povišenim rizikom za razvoj oboljenja koja prate centralni raspored telesne masti imaju statistički visoko značajno veći dnevni unos soli u odnosu na fiziološki uhranjene ispitanike. Sa porastom indeksa telesne mase, visoko statistički značajno raste dnevni unos soli (28% varijabilnosti indeksa telesne mase se može objasniti količinom unete soli). Utvrđena je pozitivna korelacija između unosa soli i sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, a 7% i 8% varijabilnosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, respektivno, mogu se objasniti količinom unete soli.

## ZDRAVSTVENI ASPEKTI LEVORUKOSTI

S. Milenković

Do sada među istraživačima nije postignuta saglasnost o tome ko se zapravo može smatrati levorukim, koji je procenat levorukih ljudi u populaciji i koja je etiologija levorukosti. U naučnoj literaturi levorukost se dovodi u vezu sa razvojnim poremećajima (autizmom, disleksijom i mucanjem), poremećajima zdravlja (deformitetima kičmenog stuba, imunološkim poremećajima, migrenom, neurozama, depresivnim psihozama, shizofrenijom, nesanicom, homoseksualizmom, šećernom bolešću, arterijskom hipertenzijom, apneom u snu, noćnom enurezom i Daunovim sindromom) i traumatizmom. Time se može objasniti i hipotetički skraćen životni vek kod levorukih ljudi. Studije suprotnih gledišta negiraju ovakve tvrdnje i navode da se levorukost ne može smatrati nikakvim patološkim markerom, niti da je ona povezana sa zdravstvenim problemima i nesrećnim slučajevima, kao i da nije povezana sa skraćenim životnim vekom. Ranijom socio-kulturološkom presijom može se objasniti smanjen broj levorukih u starijoj životnoj dobi. Kontroverznost rezultata dosadašnjih istraživanja zdravstvenih aspekata levorukosti može se delimično objasniti naučnom nesaglasnošću o tome da li je pisanje levom rukom dovoljan kriterijum za levorukost, ili je neophodno ispitivanje i drugih parametara za procenu lateralizovanosti. Objasnjenje za zdravstvene aspekte levorukosti uglavnom je Gešvind-Galaburdin (Geschwind – Galaburda) model o „anomalnoj“ cerebralnoj dominaciji kao posledici hormonskog disbalansa.

- A. Bogdanović 34  
A. D. Ristić 9  
A. Damjanović 2  
A. Đurić Stefanović 36  
A. Isaković 57  
A. Jandrić 47  
A. Owen 23  
A. Paripović 51  
A. Peco Antić 50, 51  
A. Sretenović 30, 31, 32  
A. Stefanović 15, 50  
A. Vidović 29  
B. Anđelić 30, 31, 32  
B. Jakovljević 59, 61  
B. Medić 25  
B. Međo 50  
B. Mihaljević 30, 31, 32  
B. Milenković 39, 46  
B. Milošević 51  
B. Mulić 51  
B. Nenadić 33  
B. Nestorović 50  
B. P. Dojčinović 61  
B. S. Stefanović 7  
B. Špica 33, 37  
B. Vujsić Tešić 7  
B.S. Gvozdrenović 46  
C. Smith 23  
D. Antić 30, 31, 32, 35  
D. Back 23  
D. Basarić 34  
D. D. Jovanović 61  
D. D. Manojlović 61  
D. Đerić 18  
D. Galun 34  
D. Gunjić 33  
D. Jovanović 44, 46, 60  
D. Lavrnić 25  
D. Mašulović 34, 36  
D. Matanović 10  
D. Nikolić 50  
D. Obradović 21  
D. Paripović 51  
D. Pešut 38  
D. Protić 2, 24  
D. Simić 4, 5, 5  
D. Srebro 22  
D. Stanislavljević 30  
D. Stojakov, 4, 5, 6, 37  
D. Tomin 27  
D. Vasin 36  
D. Vujović 4, 5  
Đ. Hercog 50  
Đ. Jevtović 23  
Đ. Radak 60  
Đ. Šaranović 36  
E. Džoljić 1  
E. Golubović 51  
G. Barišić 35  
G. Belojević 59  
G. Draganić 7  
G. Dragović Lukić 23  
G. Janković 27  
G. Peruničić Peković 60  
H. Vlajinac 60  
I. Budić 5  
I. Elezović 29, 35  
I. Ivanišević 50  
I. Marković 58  
I. Palibrk 33  
I. Petronić Marković 10, 11  
I. Vulićević 50  
J. Bila 30, 31, 32  
J. Ilić Živojinović 59  
J. Jeličić 30, 31, 32  
J. Jorga 60  
J. Kotur Stevuljević 50  
J. Marinković 60  
J. Mašković 47  
J. Samardžić 21  
J. Stojšić 41  
J. Veličković 33  
J. Videnović 47  
J. Videnović Ivanov 46, 48  
K. Jeremić 16  
K. Paunović 59, 61  
K. Savić Vujović 22, 25  
K. Turza 1  
Lj. Bokan 60  
Lj. Gojković Bukarica 20  
Lj. Konstantinović 10  
Lj. Mirković 12  
Lj. Nagorni Obradović 39  
Lj. Stojiljković 52  
M. Atanasković Marković 50  
M. Barbara 17  
M. Bižić 49  
M. Bjelović 33, 37  
M. Bjelović 6  
M. Čanković Kadrijević 60  
M. Čutović 11  
M. Dimitrijević 18  
M. Đurić 21  
M. Gavrović Jankulović 50  
M. Gojnić Dugalić 12  
M. Kontić 43  
M. Lazović 10  
M. Lozić 21  
M. Lukač 4, 5  
M. Lj. Đorđević 49  
M. Maksimović 60  
M. Milićević 34  
M. Milinković 26  
M. Omčikus 46, 47  
M. Petrović 7, 35  
M. Popović 35, 62  
M. Prostran 22, 25, 26  
M. Radenković 22  
M. Smiljanić 30, 31, 32  
M. Stjepanović 46, 47  
M. Stojanović 22  
M. Todorović 30, 31  
M. Todorović 32  
M. Veselinović 33  
M. Vuković 46  
M. Youle 23  
M. Z. Bumbaširević 49  
M. Žuvela 34  
N. Arsović 17  
N. Bidžić 34  
N. Divac 25, 26  
N. Grubor 35  
N. Japundžić Žigon 21  
N. Kocev 50  
N. Majkić Singh 45  
N. Milić 51  
N. Petronijević 55, 56  
N. Suvajdžić 28  
N. Vasić 42  
O. Drobnjak 24  
O. Kontić Vučinić 14  
O. Skrobčić 37  
O. Šarenac 21  
P. Bulajić 34  
P. Miljić 8, 32  
P. Minić 43  
P. Peško 6, 37  
P. Radović 51  
P. Sabljak 6  
P. Salević 51  
P. Stevanović 24  
R. Bogdanović 51  
R. Maksimović 8  
R. Naumović 26  
R. Stević 41  
R. Stojanović 23  
S. Andrejević 42  
S. Dimić Janjić 47  
S. Đurđević 35  
S. Filipović 46, 47, 48  
S. Ignjatović 45, 48  
S. Ješić 18  
S. Jovičić 45  
S. Jovičić Pavlović 26  
S. Kadija 15  
S. Matić 35  
S. Milenković 62  
S. Pavlović 44  
S. Perić 25  
S. Plešinac 13  
S. Sinđić Antunović 4, 5  
S. Vučković 22  
T. Babić 33  
T. Čirković Veličković 50  
T. Simić 54, 55  
V. Đokić 20  
V. Đorđević 32  
V. Đurašinović 30, 31, 32  
V. Kesić 14  
V. Kostić 1  
V. Mihailović Vučinić 46  
V. Miličić 35  
V. Milovanović 50  
V. Radosavljević 59  
V. Rakić 2  
V. Rakočević 25  
V. Slepčević 59  
V. Spasovski 44  
V. Stojanov 59  
V. Škodrić Trifunović 44, 45  
V. Vučinić 44, 47  
V. Vučinić Mihailović 43, 48  
V. Vukadinović 49  
V. Vuković 30, 31, 32  
V. Žugić 38  
Z. Gluvić 60  
Z. Krivokapić 35  
Z. Krstić 49  
Z. Nešić 25  
Z. Rašić Milutinović 60, 61  
Z. Redžić 53  
Z. Smoljanić 49  
Z. Todorović 1  
Z. Todorović 24  
Z.D. Krstić 49  
Ž. Marković 36

„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), <sup>10</sup>, [10]). Na posebnom listu 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 piložene 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 poleđini 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 posebnom listu 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), <sup>10</sup>, [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 clichés 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

*Sekretar - Secretary:*  
Prof. dr ZVEZDANA KOJIĆ

*Tehnički sekretar:*  
Mr VIKTORIJA JOKSIMOVIĆ

*Lektor za srpski jezik:*  
NATAŠA MICIĆ

*Lektor za engleski jezik:*  
DANKA SINADINOVIĆ

*Izdavač i vlasnik:*  
MEDICINSKI FAKULTET UNIVERZITETA U BEOGRADU

*Uredništvo i administracija:*  
11105 Beograd, Dr Subotića br. 8, soba 327

*Realizacija:*  
PRESSIA, BEOGRAD

*Tiraž:*  
500 primeraka