

Časopis Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu



Medicinska istraživanja

Uređivački odbor - Editorial board

glavni i odgovorni urednik – editor-in-chief

Akademik Đorđe Radak, redovni 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
Prof.dr Vojislav Parezanović
Doc. dr Petar Otašević

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, The Netherlands
Guido Macchiarelli – Italija, Italy

tehnički sekretar

Mr Viktorija Popović

MEDICINSKA ISTRAŽIVANJA

– 44. SIMPOZIJUM STREMLJENJA I NOVINE U MEDICINI

7 - 11. decembar 2015. godine, Svečana sala Dekanata Medicinskog fakulteta

ORGANIZACIONI ODBOR

Prof. dr Đuro Macut, predsednik

Prof. dr Miloš Bjelović

Prof. dr Zoran Džamić

Prof. dr Kristina Gopčević

Prof. dr Dragana Matanović

Prof. dr Predrag Minić

Prof. dr Tatjana Radosavljević

Prof. dr Jelena Sopta

Prof. dr Olivera Stanojlović

Tehnički sekretar

Mr Viktorija Popović

SADRŽAJ

MINI SIMPOZIJUM:

TRANSLACIONI ASPEKTI EKSPERIMENTALNIH MODELA U NEUROFIZIOLOGIJI I NEUROENDOKRINOLOGIJI	1
EKSPERIMENTALNI MODELI EPILEPSIJE: ZNAČAJ TRANSLACIONIH ISTRAŽIVANJA U EPILEPTOLOGIJI	1
<i>O. Stanojlović, V. Šušić</i>	
EKSPERIMENTALNI MODELI SHIZOFRENIJE	2
<i>N. Petronijević, T. Nikolić, M. Velimirović, G. Jevtić, T. Stojković, M. Lazović, M. Živković, N. Radonjić</i>	
MODULACIJA EKSCITABILNOSTI VITAMINSKOM SUPLEMENTACIJOM	2
<i>A. Rašić Marković</i>	
MODULACIJA EPILEPTIČNE AKTIVNOSTI U EKSPERIMENTALNIM USLOVIMA: SPAVANJE I FIZIČKA AKTIVNOST U FOKUSU	3
<i>D. Hrnčić</i>	
ULOGA ASTROCITA U SINAPTIČKOJ TRANSMISIJI	4
<i>N. Puškaš</i>	
EKSPERIMENTALNI MODELI HEPATIČNE ENCEFALOPATIJE	4
<i>D. Mladenović</i>	
PCOS: NEUROFIZIOLOŠKI ASPEKTI TRANSLACIONIH STUDIJA SINDROMA POLICISTIČNIH OVARIJUMA	5
<i>D. Vojnović Milutinović</i>	
STEROIDNI HORMONI I NEUROGENEZA	5
<i>B. Rankov Petrović</i>	

MINI SIMPOZIJUM:

40 GODINA MEDICINSKE STATISTIKE NA MEDICINSKOM FAKULTETU UNIVERZITETA U BEOGRADU – OD MEDICINSKE STATISTIKE DO MEDICINE ZASNOVANE NA DOKAZIMA	7
ČETRDESET GODINA MEDICINSKE STATISTIKE NA MEDICINSKOM FAKULTETU UNIVERZITETA U BEOGRADU	7
<i>J. Marinković</i>	
KULTUROLOŠKA ADAPTACIJA I VALIDACIJA UPITNIKA ZA PROCENU STAVOVA STUDENATA PREMA MEDICINSKOJ STATISTICI	7
<i>D. Stanisavljević</i>	
NOVINE U EDUKACIJI IZ MEDICINSKE STATISTIKE	8
<i>G. Trajković</i>	
REZULTATI SARADNJE MAYO CENTRA ZA PREEKLAMPSIJU I KATEDRE ZA MEDICINSKU STATISTIKU I INFORMATIKU	9
<i>V. Garović</i>	
U SUSRET PROBLEMIMA INTEGRACIJE VELIKOG BROJA PODATAKA	9
<i>Z. Obradović</i>	
MEDICINSKA STATISTIKA: „ISTINA“ IZA BROJEVA	10
<i>N. Milić</i>	

MINI SIMPOZIJUM:

MULTIDISCIPLINARNI PRISTUP PROBLEMU TINITUSA	12
SAVREMENA TERAPIJA TINITUSA	12
<i>N. Arsović</i>	
GENETSKA OSNOVA TINITUSA	12
<i>S. Pavlović, D. Đerić</i>	
OTOLOŠKO POREKLO TINITUSA	12
<i>D. Đerić, J. Zidverc Trajković, S. Pavlović</i>	
NEUROLOŠKI POREMEĆAJI I TINITUS	13
<i>J. Zidverc Trajković, D. Đerić</i>	

MINI SIMPOZIJUM:

ZNAČAJ PERITONEUMSKE DIJALIZE U LEČENJU BOLESNIKA SA TERMINALNOM BUBREŽNOM SLABOŠĆU	14
PERITONEUMSKA DIJALIZA DANAS – MOGUĆNOSTI INDIVIDUALIZACIJE	14
<i>B. Stojimirović</i>	
PERITONEUMSKA DIJALIZA PRE I POSLE TRANSPLANTACIJE BUBREGA	14
<i>V. Ležaić</i>	
IZBOR PROGRAMA DIJALIZE I NAČIN SELEKCIJE BOLESNIKA	15
<i>M. Radović</i>	
STARI NA HEMODIJALIZI ILI PERITONEUMSKOJ DIJALIZI – PRO ET CONTRA	15
<i>T. Jemcov, N. Jovanović</i>	
PERITONEUMSKA DIJALIZA U LEČENJU AKUTNOG OŠTEĆENJA FUNKCIJE BUBREGA – ZABORAVLJENI MODALITET	16
<i>V. Vlatković</i>	
POSEBNOSTI LEČENJA ANEMIJE KOD BOLESNIKA NA PERITONEUMSKOJ DIJALIZI	16
<i>M. Savin</i>	
GUBITAK PROTEINA NA PERITONEUMSKOJ DIJALIZI – UTICAJ NA MORBIDITET I MORTALITET	17
<i>A. Bontić</i>	
INFLAMACIJA NA PERITONEUMSKOJ DIJALIZI	18
<i>A. Kezić</i>	
KRVNI SUDOVI PERITONEUMA – POGLED U SISTEMSKE CIRKULACIJE	18
<i>J. Trbojević Stanković</i>	
PERITONEUMSKA DIJALIZA U LEČENJU REZISTENTNE KONGESTIVNE SRČANE INSUFICIJENCIJE	18
<i>B. Stojimirović</i>	

MINI SIMPOZIJUM:

40 GODINA TRANSPLANTACIJE BUBREGA U KLINIČKOM CENTRU SRBIJE	20
ISTORIJA TRANSPLANTACIJE BUBREGA U KLINIČKOM CENTRU SRBIJE	20
<i>Lj. Đukanović, V. Marković, R. Blagojević, V. Ležaić, D. Radivojević Đokić, R. Naumović</i>	
HIRURŠKI ASPEKTI TRANSPLANTACIJE BUBREGA	20
<i>Z. Džamić</i>	
IMUNOSUPRESIVNA TERAPIJA POSLE TRANSPLANTACIJE BUBREGA	21
<i>R. Naumović</i>	
INFEKCIJE POSLE TRANSPLANTACIJE BUBREGA	22
<i>S. Simić Ogrizović</i>	
UTICAJ KVALITETA ORGANA NA ISHOD TRANSPLANTACIJE BUBREGA	22
<i>M. Laušević</i>	

MINI SIMPOZIJUM:

IZAZOVI NOVIH IMUNOTERAPIJA I TUBERKULOZA	24
SAVREMENE MOGUĆNOSTI U DIJAGNOSTICI TUBERKULOZE	24
<i>V. Škodrić Trifunović, D. Jovanović, V. Mihailović Vučinić</i>	
KLINIČKE MANIFESTACIJE TUBERKULOZE KOD AUTOIMUNSKIH OBOLJENJA	24
<i>D. Jovanović</i>	
TUBERKULOZA KOD BOLESNIKA KOD KOJIH SE PRIMENJUJE BIOLOŠKA TERAPIJA	25
<i>V. Mihailović Vučinić, S. Radojević Škodrić</i>	

MINI SIMPOZIJUM:
AKTUELNA DOSTIGNUĆA U SAVREMENOJ
GINEKOLOGIJI I AKUŠERSTVU 26

FETALNA NEUROSONOGRAFIJA I FETALNA PONAŠANJA	26
<i>S. Rakić</i>	
MINIMALNO INVAZIVNA ENDOSKOPSKA HIRURGIJA U TRETMANU INFERTILITETA	26
<i>M. Vasiljević</i>	
ETIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA KOD HABITUALNIH POBAČAJA	27
<i>Ž. Miković</i>	
EVOLUCIJA U DIJAGNOSTICI I TERAPIJI KARCINOMA JAJNIKA	28
<i>V. Pažin</i>	
SAVREMENA DOSTIGNUĆA U DIJAGNOSTICI I TRETMANU GESTACIJSKIH TROFOBLASTNIH NEOPLAZIJA	28
<i>B. Nikolić</i>	
SAVREMENI PRISTUP U TRETMANU VEZIKOVAGINALNIH FISTULA	29
<i>D. Stanojević</i>	
PRIMENA 3D I 4D ULTRAZVUČNIH TEHNOLOGIJA U PERINATOLOGIJI I GINEKOLOGIJI	30
<i>A. Jurišić</i>	
MOGUĆNOSTI HIPERBARIČNE OKSIGENACIJE U TERAPIJI INFERTILITETA	30
<i>A. Jovanović</i>	
PREVREMENA OVARIJALNA INSUFICIJENCIJA – AKTUELAN HORMONSKI PRISTUP U OPTIMIZIRANJU FERTILITETA	31
<i>S. Dragojević Dikić</i>	
PRIMENA NOVIH METODA U PREVENCIJI I RANOM OTKRIVANJU RAKA GRLIČA MATERICE	31
<i>Ž. Perišić</i>	

MINI SIMPOZIJUM:
RHESUS ALOIMUNIZACIJA U TRUDNOĆI
– UVEK AKTUELAN PROBLEM..... 32

RHESUS SISTEM KRVNIH GRUPA I TRUDNOĆA	32
<i>S. Jovanović Srzentić</i>	
KONTROLA TRUDNOĆE KOMPLIKOVANE RH – IMUNIZACIJOM TRUDNICE	32
<i>S. Plešinac</i>	
IN UTERO TERAPIJE HEMOLITIČKE BOLESTI FETUSA	33
<i>A. Glišić</i>	
NOVOROĐENČE IZ TRUDNOĆE KOMPLIKOVANE RH-IMUNIZACIJOM MAJKE	33
<i>O. Antonović</i>	
RHESUS IMUNOPROFILAKSA – NOVE MOGUĆNOSTI	34
<i>D. Plečaš</i>	

MINI SIMPOZIJUM:
ONKOFERTILITET U HUMANOJ REPRODUKCIJI ... 35

MODALITETI OČUVANJA REPRODUKCIJE U TOKU I NAKON LEČENJA MALIGNITETA	35
<i>K. Jeremić</i>	
KONZERVATIVNI TERAPIJSKI PRISTUP U GINEKOLOŠKOJ ONKOLOGIJI	36
<i>S. Kadija</i>	
POŠTEDNA GINEKOLOŠKA HIRURGIJA U OBLASTI ONKOFERTILITETA	36
<i>A. Stefanović</i>	
KRIOPREZERVACIJA EMBRIONA I OOCITA	37
<i>S. Vidaković</i>	
TRANSPOZICIJA JAJNIKA I ZAŠTITA JAJNIKA OD ZRAČENJA	38
<i>I. Likić Lađević</i>	
PROCENA OVARIJALNE REZERVE PRE I POSLE LEČENJA MALIGNITETA	38
<i>S. Spremović Radenović</i>	

PROTOKOLI STIMULACIJE OVULACIJE NAKON LEČENJA MALIGNITETA	39
<i>J. Stojnić</i>	
PSIHOSOCIJALNI I ETIČKI ASPEKTI ONKOFERTILITETA	40
<i>V. Kesić</i>	

MINI SIMPOZIJUM:
MOŽDANO-DIGESTIVNA OSOVINA
I NJENI POREMEĆAJI 41

OSNOVNE ANATOMSKE KARAKTERISTIKE MOŽDANO-CREVNE OSOVINE	41
<i>B. Filipović</i>	
POREMEĆAJI MOŽDANO-CREVNE OSOVINE I NJIHOVE KLINIČKE MANIFESTACIJE	41
<i>B. Filipović</i>	
CONNECTING THE DOTS: VAGUS NERVE STIMULATION AND ITS POSSIBLE IMPLICATIONS TO BRAIN-GUT AXIS	42
EKSTRAKRANIJALNA STIMULACIJA I NJEN UTICAJ NA MOŽDANO – CREVNU OSOVINU	42
<i>V. Novaković, A. Friedberg</i>	
FUNKCIONALNA DISPEPSIJA – PATOFIZIOLOGIJA I KLINIČKE MANIFESTACIJE U SVETLU POREMEĆAJA MOŽDANO-CREVNE OSOVINE	42
<i>N. Milinić</i>	
IRITABILNA BOLEST DEBELOG CREVA – PATOFIZIOLOGIJA I KLINIČKE MANIFESTACIJE U SVETLU POREMEĆAJA MOŽDANO-CREVNE OSOVINE ..	43
<i>D. Popović</i>	
FUNKCIONALNA ISPITIVANJA KOD PACIJENATA SA FUNKCIONALNOM DISPEPSIJOM I SINDROMOM IRITABILNOG KOLONA	43
<i>S. Lukić</i>	
IMIDŽING DIJAGNOSTIKA POREMEĆAJA MOŽDANO-CREVNE OSOVINE: FUNKCIONALNA MAGNETNA REZONANCA KAO ZLATNI STANDARD U DIJAGNOSTICI	44
<i>M. Daković</i>	

MINI SIMPOZIJUM:
NOVI STAVOVI U DIJAGNOSTICI I LEČENJU
KARCINOMA PANKREASA..... 45

ZNAČAJ MODERNE HIRURGIJE ZA NAPREDAK U LEČENJU KARCINOMA PANKREASA	45
<i>D. Radenković</i>	
PRIMENA NAPREDNIH RENTGENOLOŠKIH METODA KOD KARCINOMA PANKREASA	46
<i>Đ. Šaranović, A. Đurić Stefanović, J. Kovač, D. Vasin, Lj. Lazić, G. Lilić, T. Nikolić, M. Mitrović, D. Mašulović</i>	
ULOGA ENDOSKOPSKOG ULTRAZVUKA U DIJAGNOSTICI KARCINOMA PANKREASA	46
<i>M. Krstić</i>	
ANESTEZIJA I PERIOPERATIVNA TERAPIJA KOD BOLESNIKA SA KARCINOMOM PANKREASA	47
<i>I. Palibrk</i>	
ULOGA LAPAROSKOPSKE HIRURGIJE U LEČENJU KARCINOMA PANKREASA	47
<i>Đ. Bajec</i>	
NOVI STANDARDI U PATOHISTOLOŠKOJ DIJAGNOSTICI KARCINOMA PANKREASA	48
<i>M. Micev</i>	
NOVINE U HEMIOTERAPIJI KARCINOMA PANKREASA ...	49
<i>N. Mijalković</i>	

MINI SIMPOZIJUM:
SAVREMENI STAVOVI U LEČENJU
KONGENITALNIH ANOREKTALNIH
ANOMALIJA KOD DECE 51

SAVREMENI PRINCIPI DIJAGNOSTIKOVANJA I LEČENJA PACIJENATA SA ANOREKTALNIM ANOMALIJAMA	51
<i>S. Sindić Antunović, M. Lukač, D. Vujović</i>	
HIRURŠKO LEČENJE KLOAKALNIH ANOMALIJA	52
<i>D. Vujović, M. Lukač, S. Sindić Antunović</i>	

DIJAGNOSTIKA I FIZIKALNI TRETMAN DISFUNKCIJE SPOLJAŠNJEG ANALNOG SFINKTERA U DECE SA ANOREKTALNIM ANOMALIJAMA	53
<i>I. Petronić Marković</i>	
„TETHERED SPINAL CORD“ U PACIJENATA SA ANOREKTALNIM ANOMALIJAMA	53
<i>M. Raičević</i>	
HIRURŠKE IMPLIKACIJE ANOMALIJA GENITOURINARNOG TRAKTA KOD PACIJENATA SA IMPERFORIRANIM ANUSOM	54
<i>Z. Krstić</i>	
LEČENJE FEKALNE INKONTINENCIJE U DECE SA ANOREKTALNIM ANOMALIJAMA	54
<i>M. Lukač, S. Sindić Antunović, D. Vujović</i>	
OPERATIVNO LEČENJE FEKALNE INKONTINENCIJE U ADULTNIH PACIJENATA	55
<i>Z. Krivokapić</i>	

MINI SIMPOZIJUM:

NOVINE U LEČENJU HRONIČNE SRČANE INSUFICIJENCIJE – INTERAKCIJA KARDIOLOGA, ENDOKRINOLOGA I FARMACEUTA	57
LEČENJE SRČANE INSUFICIJENCIJE SA OČUVANOM SISTOLNOM FUNKCIJOM LEVE KOMORE – ZNAČAJ DOZE I KONCENTRACIJE BETA BLOKATORA	57
<i>M. Dekleva Manojlović</i>	
PREPORUKE ZA LEČENJE SRČANE INSUFICIJENCIJE SA SNIŽENOM GLOBALNOM SISTOLNOM FUNKCIJOM LEVE KOMORE – ULOGA BETA BLOKATORA	57
<i>A. Arandjelović</i>	
SPECIFIČNOSTI LEČENJA SRČANE INSUFICIJENCIJE KOD BOLESNIKA SA DIABETES MELLITUS-OM	58
<i>T. Beljić Živković</i>	
ZNAČAJ FARMAKOKINETIKE BETA BLOKATORA U LEČENJU SRČANE INSUFICIJENCIJE – PRIPREMA MATERIJALA I ODREĐIVANJE KONCENTRACIJE LEKA U BIOLOŠKOM MATERIJALU	58
<i>Z. Vujjić, M. Crevar Sakač</i>	
INDEKS AUTORA	60
UPUTSTVO NAŠIM SARADNICIMA	61
INSTRUCTIONS FOR OUR CONTRIBUTORS	62

MINI SIMPOZIJUM: TRANSLACIONI ASPEKTI EKSPERIMENTALNIH MODELA U NEUROFIZIOLOGIJI I NEUROENDOKRINOLOGIJI

Institut za medicinsku fiziologiju „Rihard Burijan“, Medicinski fakultet,
Univerzitet u Beogradu
Srpska akademija nauka i umetnosti

EKSPERIMENTALNI MODELI EPILEPSIJE: ZNAČAJ TRANSLACIONIH ISTRAŽIVANJA U EPILEPTOLOGIJI

O. Stanojlović, V. Šušić

Zajednička karakteristika hronične moždane disfunkcije – epilepsije je paroksizmalno ponašanje i iznenadna epizoda poremećene motorike, senzibiliteta, a nekada i gubitka svesti. Sinhronizacija neuronske aktivnosti, simultano i ekscesivno pražnjenje i narušavanje homeostaze u neuronskoj mreži smanjuje kvalitet života koji dovodi do psihofizičkih, kognitivnih oštećenja, psihijatrijskih stanja, probleme sa spavanjem, kao i socijalne izolacije. Heterogenost kliničkih pojava otežava klasifikaciju epilepsija. Translaciona istraživanja povezuju eksperimentalne sa kliničkim istraživanjima, te se vrše komparaciju eksperimentalnih i kliničkih otkrića, a znanja dobijena u animalnim modelima se prenose na klinički nivo. Pomenute aktivnosti imaju krajnji cilj eliminaciju napada i izlečenje od epilepsije.

Animalni modeli imaju kritičnu ulogu u biomedicinskim istraživanjima. Eksperimentalni modeli epilepsije omogućavaju sve aspekte ispitivanja koje nije moguće raditi na ljudima iz etičkih razloga, kao što su intracelularno registrovanje, studije vezivanja neurotransmitera i liganada, neurohemijska istraživanja i dr. Razvijanje modela epilepsije omogućava rangiranje napada od jednostavnih do kompleksnih. Homeostaza u mreži neurona može biti narušena na razne načine, te se manifestuje šarenom bihevioralnom slikom: spontano ponovljivi napadi u genetičkim modelima (transgeni miševi, epileptički psi i dr.) ili audiogeno, foto, refleksno izazvanim generalizovanim napadima (npr. audiogena epilepsija izazvana metafitom), akutno (lindanom) i hronično (električni ili hemijski kindling) indukovanim epilepsijama. Najčešći EEG obrazac epilepsije su: šiljci, spori talasi ili šiljak – talas kompleksi, glavna oznaka napada i epilepsije te animalni model mora pokazati slične EEG zapise onima koji se opažaju u humanoju populaciji. Postoji sličnosti

u lokaciji repetitivne ciklične aktivnosti – SWD kod glodara i čoveka. To mesto je između korteksa (soma-tosenzorni korteks) i talamusa, koji nije pasivni rezonator i „reverberator“ za održavanje SWD, specifični obrazac petit mal napada sa oskudnom motorikom, koju smo opservirali u homocisteinom izazvanoj epilepsiji. Proučavanjem epileptogeneze i iktogeneze putem opservacije voltažno zavisnih Na^+ i Ca^{2+} kanala, inhibicije GABA_A , kao i aktivacije NMDA receptora targetuju se jonski kanali koji su povezani sa sinhronizacijom i pražnjenjem neurona.

Instrument u otkrivanju antiepileptičkih lekova su svakako dobri animalni modeli u prekliničkom ispitivanju. Postoji i grupa neuropeptida (somatostatin, galanin, enkefalin, holecistokinin, delta peptid spavanja, NPY, VIP i dr.) koji pokazuju modulatornu aktivnost u epilepsiji. Proučavanja epilepsije povezane sa uzrastom u animalnim modelima je moguće ispitivanjem epileptogenih supstanci na mladuncima pacova različitog uzrasta. Spavanje i epilepsija su spontani ponovljivi događaji sa EEG hipersinhronizacijom i karakterističnim zapisima. Selektivna REM deprivacija smanjuje prag i deluje prokonvulzivno. Epileptogeneza je osnov u modernim istraživanjima mehanizama moždane plastičnosti.

Rezultati iz naše Laboratorije za neurofiziologiju su pokazali da akutno davanje homocisteina signifikantno menja neurone, EEG zapis i ponašanje te sugeriše na postojanja dva tipa epilepsije (petit mal i grand mal), sa EEG zapisima SWD i šiljak-talas kompleksima. Proučavanjem potencijacije metafitske audiogene epilepsije subkonvulzivnom dozom NMDA kao i ontogenetski uticaj na osetljivost pacova na lindan (opservirali smo administracijom PCP 2., 6., 9. i 12. postnatalnog dana) rasvetlili smo mnoga pitanja. Na modelima metafitom i homocisteinom, lindanom, imipenem-cilastatinom izazvanim epilepsijama ispitali smo efekte selektivne REMD na ponašanje i EEG.

Idealan animalan model epilepsije za sada ne postoji, ali postoje modeli koji ispunjavaju veliki broj uslova, što je uslov za transfer i aplikaciju znanja u kliničkim stanjima.

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

EKSPERIMENTALNI MODELI SHIZOFRENIJE

N. Petronijević, T. Nikolić, M. Velimirović, G. Jevtić, T. Stojković, M. Lazović, M. Živković, N. Radonjić

Shizofrenija (SCH) je hronični, težak neuropsihijatrijski poremećaj koji se javlja kod oko 1% humane populacije. Prvi simptomi bolesti se javljaju najčešće tokom adolescencije. Etiologija je još uvek nedovoljno poznata, ali se smatra da uključuje genetske i faktore sredine. Bolest se karakteriše prisustvom pozitivnih (halucinacije, sumanute ideje, poremećaji mišljenja) i negativnih simptoma (deficiti u socijalnim interakcijama, emocionalnoj ekspresiji i motivaciji), kao i kognitivne disfunkcije (poremećaji pažnje, radne memorije, izvršnih funkcija). Animalni modeli kompleksnih psihijatrijskih poremećaja su veoma značajni za preklinička ispitivanja neorobiološke osnove pojedinih oboljenja. Oni omogućavaju brže praćenje progresije bolesti, primenu invazivnih tehnika za proučavanje strukturnih i molekularnih promena, kao i ispitivanje novih terapijskih mogućnosti. Animalni modeli bi trebalo da imaju odgovarajuću simptomatološku, uzročnu i prediktivnu validnost. Za SCH, odgovarajuće bihevioralne i neurohemijske abnormalnosti uključuju nastanak posle puberteta, gubitak povezanosti i funkcije hipokampusa i korteksa, disregulaciju limbičkog sistema, hipofunkciju kortikalnog glutamatergičkog sistema, vulnerabilnost na stres, socijalno povlačenje, kognitivno oštećenje.

Danas, postoji preko 20 različitih modela SCH koji u manjoj ili većoj meri odražavaju ključne simptome ove bolesti. Oni se mogu svrstati u četiri osnovne grupe: razvojni modeli, lekovima indukovani modeli, modeli lezije i modeli genetičke manipulacije.

Humana epidemiologija sve više potvrđuje da izlaganje neonatusa ili fetusa u prenatalnom periodu, različitim spoljnim faktorima povećava rizik za nastanak shizofrenije. Tako, maternalni stres, malnutricija, infekcija ili aktivacija imunog sistema, ili obstetričke komplikacije kao što je hipoksija, su neki od faktora koji mogu povećati rizik za nastanak ove bolesti. Trenutno je aktuelna hipoteza prema kojoj izlaganje individua sa genetskom predispozicijom ranom štetnom događaju može dovesti do poremećaja neurorazvoja. Razvojni animalni modeli SCH podrazumevaju manipulaciju sredinskim faktorima ili primenu lekova u kritičnom periodu neurorazvoja. Oštećenje neurogeneze u toku senzitivnog gestacionog perioda, neonatalna lezija ventralnog hipokampusa, socijalna izolacija posle rođenja, perinatalna ili maternalna aktivacija

imunog sistema su predloženi neurorazvojni modeli koji oponašaju ključne simptome shizofrenije.

Kako je disregulacija dopamina sa hiperfunkcijom mezolimbičkog dopaminergičkog sistema bila originalna osnovna teorija SCH, prvi animalni modeli su razvijeni sa ciljem farmakološkog oponašanja ove karakteristike. Međutim amfetaminski modeli su izazivali samo pozitivne simptome bolesti a ne i negativne simptome i kognitivnu disfunkciju. S druge strane primena fenciklidina (PCP), koji je antagonist glutamatergičkih NMDA receptora, uzrokuje pozitivne i negativne simptome kao i kognitivnu disfunkciju i predstavlja aktuelan animalni model SCH.

Neonatalna lezija ventralnog hipokampusa sedmog postnatalnog dana lokalnom aplikacijom ekscitotoksina, ibotenske kiseline, uzrokuje bihevioralne abnormalnosti koje se ispoljavaju posle puberteta i koje uključuju i negativne simptome i kognitivnu disfunkciju.

Meta-analize studija genoma identifikovale su nekoliko regiona sa mogućim suspektnim genima. Najveći broj poremećenih gena vezan je za sintezu proteina uključenih u neuronsku plastičnost, glutamatergičku i dopaminergičku funkciju i sinaptogenezu. Među velikim brojem genetičkih modela, razumevanju uloge dopamina i glutamata u patofiziologiji SCH najviše su doprineli *knock-out* modeli za DISC1 protein, neuregulin 1, ErbB4, disbindin i rilin.

Upotreba animalnih modela u cilju razumevanja neurohemijskih i strukturnih promena u mozgu koje su odgovorne za nastanak SCH je preduslov za razvoj efikasnijih terapijskih strategija. Kompleksna i nejasna priroda gen-gen i gen-sredina interakcija u etiologiji SCH predstavlja izazov za razvoj još validnijih prediktivnih modela ove bolesti.

Institut za medicinsku fiziologiju „Rihard Burijan“, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

MODULACIJA EKSCITABILNOSTI VITAMINSKOM SUPLEMENTACIJOM

A. Rašić Marković

Epidemiološke studije potvrđuju da su ishrana i način života značajni faktori rizika za razvoj neuroloških oboljenja, što otvara nove puteve i načine za njihovu prevenciju. Ishrana i njena povezanost sa neurološkim oboljenjima je postala predmet intenzivnih istraživanja. Vitamin B₁₂ i folati imaju esencijalnu ulogu u očuvanju zdravlja, jer su kofaktori u sintezi DNK, eritrocita, sintezi metionina i S-adenozil metionina. Vitamin B₁₂ i folat (5-metil-tetrahidrofolat (THF)) su neophodni za remetilaciju homocisteina u metionin i demetilaciju 5-metil-THF u THF. Nedostatak ovih vi-

tamina dovodi do akumulacije homocisteina i 5-metil THF koji su faktori rizika za razvoj neurodegenerativnih oboljenja i epilepsija. Pokazano je da intracerebroventrikularna primena folata izaziva epilepsije. S druge strane, antiepileptički lekovi smanjuje koncentraciju folata i vitamina B₁₂ u plazmi, zbog čega se pacijenti podvrgavaju suplementacionoj terapiji. Naši eksperimenti pokazali su da mega-doze folne kiseline (15 mg/kg) imaju antiepileptičko dejstvo. Ovo se može objasniti antagonističkim uticijem folne kiseline na NMDA i kainatne receptore; folati su značajni u biosintezi serotonina, kateholamina i melatonina.

Mozak ima visok intenzitet metabolizma, te je podložan nastanku oksidativnog stresa. Za adekvatnu antioksidantnu zaštitu, neophodan je unos egzogenih antioksidantnih materija kao što su vitamin E, vitamin C, karotenoidi, vitamin A i oligoelementi.

Vitamin A i njegovi derivati retinoidi putem svojih receptora, regulišu ekspresiju gena, imaju ulogu u dugotrajnoj potencijaciji u hipokampusu i deluju antiepileptički. Hronična primena vitamina A smanjuje incidencu kloničkih i toničkih konvulzija kao i letalitet u eksperimentalnom modelu konvulzija izazvanih pentilentetrazolom. Antikonvulzivno dejstvo vitamina A se može objasniti uticajem na transkripciju gena, a od posebnog je značaja uticaj retinočne kiseline na inhibiciju kondukcije kroz porozne veze.

Novija istraživanja pokazala su da je dugotrajni nedostatak vitamina D u korelaciji sa neurodegeneracijom i razvojem Alchajmerove bolesti. Dokazano je da vitamin D ima značajnu ulogu u proliferaciji i diferencijaciji ćelija, signalizaciji kalcijumom, regulaciji neurotrofičkih faktora, neurotransmisiji i sinaptičkoj plastičnosti. Brojni literaturni podaci jednoglasno ukazuju na blagotvorne efekte vitamina D: stimuliše neurogenezu, sinaptogenezu, povećava oslobađanje dopamina, smanjuje nitrozativni stres i štiti mozak od oksidativnog stresa povećanjem koncentracije glutaciona.

Najznačajnija manifestacija oboljenja mitohondrija je encefalopatija i konvulzije. Disfunkcija mitohondrija dovodi do smanjenja intracelularnog ATP-a, promene homeostaze kalcijuma, promene ekscitabilnosti neurona, sinaptičke transmisije što u krajnjem ishodu povećava incidencu konvulzija. U lečenju mitohondrijalne bolesti koriste se brojni vitamini: vitamin E, vitamin C, nikotinamid, riboflavin i koenzimQ. KoenzimQ je liposolubilna supstanca, nalik vitaminima. Široko je rasprostranjen i u najvećoj koncentraciji se nalazi u tkivima sa velikom energetsom potrošnjom. Nosač je elektrona u respiratornom lancu mitohondrija i endogeni antioksidant koji uklanja slobodne radikale i inhibira oksidaciju biomolekula.

Konvencionalni antiepileptički lekovi, kod jedne grupe pacijenata, ne postižu dobru kontrolu napada i povećavaju rizik nastanka kognitivnih poremećaja i oksidativnog stresa. Dijetetska suplementacija je potencijalno značajan dodatak konvencionalnom lečenju epilepsija jer bi time mogla da se postigne bolja kontrola napada i smanje neželjeni efekti antiepileptika. Sa druge strane, nekontrolisana dijetetska suplementacija i obogaćivanje žitarica i drugih namirnica vitaminima nameće potrebu da se detaljno ispituju kako korisni tako i štetni efekti široke primene vitamina kod pacijenata sa različitim oboljenjima.

Institut za medicinsku fiziologiju „Rihard Burijan“, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

MODULACIJA EPILEPTIČNE AKTIVNOSTI U EKSPERIMENTALNIM USLOVIMA: SPAVANJE I FIZIČKA AKTIVNOST U FOKUSU

D. Hrnčić

Epileptična aktivnost nastaje zbog prevage ekscitatornih nad inhibitornim fenomenima u centralnom nervnom sistemu. Stoga je farmakološka modulacija prevashodno usmerena na smanjivanje hiperekscitabilnosti bilo pomoću antagonista na ekscitatornim sinapsama, bilo primenom agonista na inhibitornim sinapsama. Međutim, klinička istraživanja sugerisala su da i faktori životnog stila mogu biti značajni modulatori epileptične aktivnosti. Među ovim faktorima posebnu pažnju zaslužuju spavanje, kao vitalno važan fiziološki proces i fizička aktivnost čiji benefiti su važni za brojne organske sisteme i pravilan razvoj jedinice, ali i prevenciju nekih oboljenja. Specifičnost razumevanja ovih fenomena u modulaciji epileptične aktivnosti leži u činjenici da razumevanje njihovih multifacetnih mehanizama zahteva integrativni pristup i korišćenje adekvatnih eksperimentalnih in vivo modela epileptične aktivnosti.

Učešće pacijenata sa epilepsijom u sportskim aktivnostima i bavljenje fizičkom aktivnošću je uvek bilo upitno, jer ovi pacijenti, zbog mogućnosti povređivanja tokom napada, često vode sedentaran način života. U našim eksperimentima na modelu homocisteinske epilepsije, koristeći tredmil za male eksperimentalne životinje, konstruisan da bude kontrolisan u pogledu režima rada namenskim računarskim programom, pokazali smo da akutna epizoda trčanja umerenog intenziteta ne potencira razvoj epileptične aktivnosti, a da redovna aerobna fizička aktivnost u trajanju od 30 dana dovodi do smanjenja osetljivosti za razvoj epileptične aktivnosti. Ovi rezultati objašnjeni su promenama u mehanizmima antioksidativne zaštite do kojih je doveo ovaj režim fizičke aktivnosti.

Smenski rad, neke bolesti i promene bioritma uslovljene savremenim stilovima života praćene su kvantitativnim i kvalitativnim promenama spavanja i same arhitekture spavanja. Deprivacija REM faze spavanja potencira inicijaciju i propagaciju epileptične aktivnosti, što je pokazano u više eksperimentalnih modela epilepsije pomoću metoda koje se baziraju na pojavi atonije tokom REM spavanja. Ovakav efekat REM deprivacije perzistira uprkos tome što ova manipulacija dovodi do smanjenja plazma nivoa homocisteina, koji je ekscitatorni neuromodulator.

Adekvatna kontrola epileptične aktivnosti zahteva odgovarajuću medikamentoznu terapiju, ali mora uključiti i brigu o modulatornim faktorima kao što su spavanje i fizička aktivnost na šta ukazuju eksperimentalne studije koje pružaju i uvid u mehanizme ovih efekata.

Institut za histologiju i embriologiju „Aleksandar Đ. Kostić“, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

ULOGA ASTROCITA U SINAPTIČKOJ TRANSMISIJI

N. Puškaš

Intezivan razvoj nauke doveo je do rušenja brojnih dogmi, poput one po kojoj se funkcionalna aktivnost nervnog tkiva bazira isključivo na aktivnosti neurona. Naime, novija istraživanja su pokazala postojanje funkcionalne interakcije između neurona i astrocita, što je dovelo do razvoja koncepta „trokomponentne sinapse“. Osnovni preduslovi za ovu interakciju su blizak odnos produžetaka astrocita sa osnovnim strukturnim elementima sinapse i prisustvo receptora za neurotransmitere na membrani astroglije. Odgovor astrocita na sinaptičku aktivnost i stimulaciju neurotransmiterima je povećanje nivoa intracelularnog kalcijuma, što predstavlja osnovu ekscitabilnosti u astrogliji. Takođe, pored neurotransmitera, i neuromodulatori mogu uticati na nivo Ca^{2+} u astrocitima. Posledica ekscitacije astrocita je oslobađanje različitih aktivnih supstanci, odnosno gliotransmitera. Do danas je otkriveno nekoliko molekularnih mehanizama njihovog oslobađanja: difuzija kroz membranske kanale, translokacija pomoću plazmalemalnih nosača i egzocitoza. Gliotransmiteri dalje imaju dva moguća pravca delovanja: presinaptički i postsinaptički. Prvi podrazumeva vezivanje gliotransmitera poput glutamata, ATP-a ili njegovog derivata adenozina za receptore na presinaptičkom terminalu (van same sinapse) i kontrolu sinaptičke transmisije tj. oslobađanje transmitera sa presinaptičke membrane. Drugi pravac podrazumeva vezivanje gliotransmitera, poput D-serina,

za NMDA receptore na postsinaptičkoj membrani, i preko ovih receptora kontrolu glutamatergičke transmisije, što je pokazano u korteksu i hipokampusu. U drugim regionima mozga pokazano je da se gliotransmiteri poput glutamata, GABA-e ili TNF α mogu vezivati za odgovarajuće receptore na postsinaptičkoj membrani i na taj način direktno učestvovati u depolarizaciji postsinaptičkog neurona. Pored ovih promena koje se dešavaju lokalno, u sinpsi, astrociti mogu talas ekscitacije da prenesu do svojih udaljenih produžetaka ali i intercelularno do susedne astroglije, što omogućava kontrolu udaljenih sinapsi. Taj fenomen se definiše kao lateralna regulacija sinaptičke transmisije. Imajući u vidu koncept trokomponentne sinapse, kao i da jedan astrocit ostvaruje kontakt sa desetina hiljada udaljenih sinapsi, jasno je da lateralna regulacija transmisije dodatno usložnjava prostornu organizaciju i kontrolu transmisije u nervnom sistemu.

Institut za patološku fiziologiju „Ljubodrag Buba Mihailović“, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

EKSPERIMENTALNI MODELI HEPATIČNE ENCEFALOPATIJE

D. Mladenović

Hepatična encefalopatija (HE) predstavlja neuropsihijatrijski sindrom nastao usled akutne ili hronične insuficijencije jetre. Glavnu ulogu u njenom razvoju ima hiperamonijemija, a patogenetski mehanizmi uključeni u nastanak i progresiju HE podrazumevaju: citotoksični edem mozga, poremećaje neurotransmisije, oksidativni stres, neuroinflamaciju i energetske poremećaje.

Iako se koriste brojni modeli (HE izazvana devaskularizacijom jetre, D-galaktozaminom, acetaminofenom, azoksimetanom, tioacetamidom), do danas nije utvrđen idealan eksperimentalni model HE. Kriterijumi koje mora da zadovolji dobar model uključuju: razvoj hiperamonijemije, reproducibilnost kliničke slike, razvoj edema mozga i njegovih komplikacija, reverzibilnost promena sa mogućnošću ispitivanja efikasnosti terapijskih procedura, sličnost patoanatomskih promena u mozgu i jetri sa humanom HE i bezbednost za izvođače eksperimenta. Devaskularizacija jetre podvezivanjem hepatične arterije i formiranjem portno-kavnih anastomoza je pogodna za ispitivanje mehanizama nastanka edema, inflamacije i poremećaja neurotransmisije u HE. Osnovni nedostatak ovog modela je ireverzibilnost encefalopatije. Reverzibilna moždana disfunkcija nastaje primenom hepatotoksina, među kojima azoksimetan izaziva morfološke promene u mozgu najbližnje humano

HE. S druge strane, tioacetamid izaziva motorne i elektroencefalografske promene na dozno-zavisan način, praćene oksidativnim stresom i poremećajima neurotransmisije. U dozi od 300 mg/kg tioacetamid je pogodan model minimalne HE, dok se u dozi od 900 mg/kg može koristiti za ispitivanje patogenetskih mehanizama hepatične kome i efikasnosti potencijalnih neuroprotektivnih sredstava u terapiji najtežih stadijuma HE. Osnovni nedostaci modela izazvanih hepatotoksinima su mogućnost razvoja hipotermije, akutne bubrežne insuficijencije, hipoglikemije i drugih sistemskih komplikacija.

Razumevanje potpune patogeneze i savremenih mogućnosti u lečenju HE moguće je jedino integracijom informacija dobijenih na različitim eksperimentalnim modelima, kulturi ćelija, kao i u kliničkim studijama, koje predstavljaju krajnji okvir u kome se definiše terapija HE.

Institut za biološka istraživanja „Siniša Stanković“, Univerzitet u Beogradu

PCOS: NEUROFIZIOLOŠKI ASPEKTI TRANSLACIONIH STUDIJA SINDROMA POLICISTIČNIH OVARIJUMA

D. Vojnović Milutinović

Sindrom policističnih jajnika (PCOS) javlja se kod 6 do 10% žena, i predstavlja najčešći endokrinološki poremećaj koji se sreće kod žena koje se nalaze u reproduktivnom dobu života sa negativnim efektima na njihovu reproduktivnu sposobnost. Prema kriterijumu koji su postavili Društvo za višak androgena i PCOS 2009. godine, dijagnoza se postavlja ukoliko su istovremeno prisutni hiperandrogenizam (klinički i/ili biohemijski) i disfunkcija jajnika (anovulacija i/ili policistični jajnici). Pored navedenih kliničkih manifestacija kod žena sa sindromom su prisutni metabolički poremećaji kao što su: gojaznost, rezistencija na insulin i prateća hiperinsulinemija, dislipidemija i hronična sistemska inflamacija. Patofiziologija PCOS-a se može opisati i kao neuroendokrina disfunkcija hipotalamusa. U osnovi ove promene je povećano oslobađanje luteinizirajućeg hormona (LH), koji izaziva povećanu produkciju androgena u jajnicima, uz istovremeno smanjeno oslobađanje folikulostimulirajućeg hormona (FSH), što dovodi do poremećaja sazrevanja folikula i anovulacije. Žene sa PCOS om karakteriše povećana amplituda i frekvencija pulsa gonadotropin oslobađajućeg hormona (GnRH), koja je praćena znatno većim oslobađanjem LH i time i povećanim odnosom LH/FSH. Dok LH reguliše sintezu androgena u teka ćelijama jajnika, FSH reguliše aktivnost aromataze u granulosa ćelijama jajnika i time

utiče na sintezu estrogena. Kada je koncentracija LH povišena u odnosu na FSH, u jajnicima se dominantno sintetišu androgeni. Jedan broj dosadašnjih kliničkih studija se bazirao na analizi neuroendokrinih promena u PCOS-u u farmakološke svrhe. Druge kliničke studije su ispitivale razvoj PCOS-a kroz period puberteta kada se prvi simptomi sindroma pojavljuju. Kliničke studije nam omogućavaju bolje razumevanje etiologije i patofiziologije PCOS-a, ali ne i ispitivanje neurobioloških promena ovog sindroma. S toga nam upotreba animalnih modela PCOS-a omogućava lakše izučavanje kako bioloških i patoloških promena, tako i molekularnih mehanizama koji se nalaze u osnovi ovih promena. U dosadašnjem izučavanju PCOS-a razvijeni su brojni animalni modeli, od glodara do papkara i sisara, koji imaju različite fenotipske sličnosti sa PCOS-om kod žena. Posebno su značajni animalni modeli koji su usled prenatalnog ili postnatalnog izlaganja androgenima razvili i reproduktivne i metaboličke promene PCOS-a. Ovakvi modeli su pogodni za dalje neuroendokrine analize sindroma. S tim u vezi, u poslednje vreme je pod posebnom pažnjom istraživača kisseptin iz Kiss1 neurona hipotalamusa, koji ima važnu ulogu u regulaciji pulsa GnRH. Kiss1 neuroni predstavljaju i ključno neuroendokino mesto gde se funkcionalno spajaju regulacije reprodukcije i energetske homeostaze u hipotalamusu. Novija istraživanja pokazuju da bi terpija antagonistima kisseptina mogla imati važnu ulogu u regulaciji aktivnosti hipotalamo-hipofizno gonadalne ose kod žena sa PCOS-om. Dalji progres u osnovnim i kliničkim istraživanjima PCOS-a će doprineti boljem upoznavanju patofiziologije ovog sindroma, što je preduslov za razvijanje novih terapijskih protokola za lečenje ove složene bolesti.

Institut za medicinsku fiziologiju „Rihard Burijan“, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

STEROIDNI HORMONI I NEUROGENEZA

B. Rankov Petrović

Pre više decenija Harvey Cushing je izneo koncept interakcije nervnog sistema i endokrine sekrecije po kome psihičko stanje utiče na sekreciju endokrinih žlezda, ali po njegovim rečima na veoma nesigurnom smo terenu kada je u pitanju obrnuto, tj. uticaj hronične prekomerne ili pak nedovoljne aktivnosti žlezda. Pojmom *neuroendokrinologije* otvoreno je novo poglavlje proizašlo iz odnosa neuropsihijatrijskih oboljenja i neuravnotežene funkcije endokrinih žlezda. Prepoznata je uloga hormonskog statusa kod žena sa katamenijalnom epilepsijom, kao i kod muškaraca u

hipogonadnom statusu sa simptomima anksioznosti i depresije.

Razvoj mozga od embrionalnog stadijuma do odraslog doba pod važnim je uticajem steroidnih hormona. Hormoni sintetisani u perifernim endokrinim žlezdama prolaze krvno-moždanu barijeru, a uticaj na moždano tkivo ostvaruju posredstvom unutarćelijskih receptora koji regulišu transkripciju specifičnih gena. U eksperimentima rađenim na ženkama pacova, uočen je značajan uticaj reproduktivnog ciklusa na kognitivne sposobnosti, učenje i pamćenje kao i moždanu ekscitabilnost. Ostaje ne rešeno pitanje da li se uticaj steroida na ponašanje odvija genskom interakcijom ili neuromodulatornom ulogom preko jonskih kanala. Delovi mozga odgovorni za kontrolu reproduktivnog ponašanja sadrže veliki broj ćelija koje koncentrišu androgene poreklom iz perifernih žlezda i putem citohroma P450 aromataze katalizuju njihovu konverziju u estrogene.

Određeni steroidi u mozgu, *neurosteroidi*, održavaju se i nakon adrenalektomije, gonadektomije i hipofizektomije. Pregnenolon i dihidroepiandrosteron, kao nekonjugovani steroidi, nadjeni su u većim koncentracijama u mozgu nego krvi sisara. Sa druge strane steroidogeni enzimi neophodni za konverziju holesterola do neurosteroida targetovani su u mozgu, kičmenoj moždini i delovima perifernog nervnog sistema kao i glija ćelijama.

Neurogeneza je kontinuiran proces kod sisara koji se tokom čitavog života dešava na dva mesta u mozgu: subventrikularnoj zoni lateralnih komora i subgranularnoj zoni dentatnog girusa hipokamusa. Delimično je prepoznata u hipokampusu kroz njegovu ulogu u procesuiranju određenih formi učenja i pamćenja. Povećan nivo neurogeneze je uslovljen učenjem i pamćenjem i može biti posledica GABAergičkih signala putem neurosteroida. Tokom starenja, kod Alchajmerove bolesti, Huntingtonove horeje nadjeno je smanjenje neurosteroida, dok je dramatično smanjenje neurogeneze pokazano u različitim modelima hroničnog stresa i posledica je glutamatergičke aktivacije NMDA receptora.

Velike nade su uložene ka translaciji znanja o regenerativnim potencijalima steroidnih hormona i terapijskim implikacijama kod neuroloških i neurohirurških bolesnika. Međutim, progesteron nije prošao III fazu kliničkog ispitivanja kod pacijenata sa traumatskim oštećenjem mozga. Veliki rad tek predstoji u rasvetljenju funkcije neurosteroida i perifernih steroida u neurorazvoju, uticaju na moždanu aktivnost i neurogenezu u odrasлом dobu.

MINI SIMPOZIJUM: 40 GODINA MEDICINSKE STATISTIKE NA MEDICINSKOM FAKULTETU UNIVERZITETA U BEOGRADU – OD MEDICINSKE STATISTIKE DO MEDICINE ZASNOVANE NA DOKAZIMA

*Institut za medicinsku statistiku i informatiku, Medicinski fakultet,
Univerzitet u Beogradu*

ČETRDESET GODINA MEDICINSKE STA- TISTIKE NA MEDICINSKOM FAKULTETU UNIVERZITETA U BEOGRADU

J. Marinković

Kroz četrdeset godina dugog puta na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, statistika se izdvojila kao jedinstvena akademska disciplina, nakon što je statističko razmišljanje postalo neophodno za sprovođenje svakog nivoa naučnih istraživanja, uključujući pritom planiranje studija, uzorkovanje, upravljanje podacima, kao i interpretaciju rezultata sprovedenih studija. Medicinska statistika pritom, sumira, sakuplja, prezentuje i interpretira podatke medicinske prakse, koristeći ih u proračunima stepena njihove udružnosti i testiranju hipoteza. Zauzimajući centralnu ulogu u medicinskim istraživanjima, ona ne obezbeđuje samo način organizovanja informacija na daleko širem nivou nego što je to odlučivanje zasnovano na ličnom iskustvu lekara, već takođe uzima u obzir i individualnu varijaciju svojstvenu većini bioloških procesa.

Istorijat naše Katedre i predmeta isprepletani su i vezani za istoriju Instituta za socijalnu medicinu, statistiku i istraživanja u zdravstvu koji je osnovan januara 1975. godine. Statistika u medicini postaje poseban predmet 1982. godine, a zasebna Katedra se osniva 1990. godine, pod nazivom Katedra za medicinsku statistiku i informatiku. Predmet se od tog trenutka zove Statistika i informatika u medicini. Fond časova na ovom predmetu se menjao uporedo sa shvatanjem i prihvatanjem njegovog značaja u medicini, a osavremenjavanje nastavnog programa pratilo je i formiranje novih predmeta na diplomskoj i posrediplomskoj nastavi. Prvo predavanje od dana kada je Katedra postala samostalna, održano je u amfiteatru "Silos" februara 1991. godine. Prva kompjuterska laboratorija za studente formirana je 1985. godine u učionici u Dekanatu Medicinskog fakulteta, a 1995. godine premeštena je u zgradu Silosa.

Danas su na raspolaganju studentima Medicinskog fakulteta na našoj Katedri tri učinioce opremljene savremenim kompjuterskim sistemima, a kompletna nastava iz predmeta koje drži naša Katedra obavlja se uz podršku onlajn sistema za učenje na daljinu. Prateći tokove modernih medicinskih istraživanja Katedra svojim studentima omogućava i pristup sve sofisticiranijim statističkim softverima. Tematske celine predstavljene u edukativnim programima Katedre za medicinsku statistiku i informatiku pokrivaju široku oblast savremenih dešavanja u medicinskoj statistici, a nastavnici i saradnici Katedre, kroz sprovođenje adekvatnih novina u načinu izvođenja edukacije iz medicinske statistike, zasnovanih na razumevanju stavova studenata i njihovim individualnim potrebama, rade na dostizanju standarda kolektivnog znanja lekara, neophodnog za unapređenje kako zdravlja pojedinca tako i populacije u celini.

*Institut za medicinsku statistiku i informatiku, Medicinski fakultet,
Univerzitet u Beogradu*

KULTUROLOŠKA ADAPTACIJA I VALIDACIJA UPITNIKA ZA PROCENU STAVOVA STUDENATA PREMA MEDICINSKOJ STATISTICI

D. Stanisavljević

Znanje iz medicinske statistike omogućava studentima medicine, budućim doktorima, pravilnu analizu i interpretaciju podataka i donošenje ispravnih odluka u uslovima nesigurnosti u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Bazična znanja i veštine statistike u medicini neophodna su za razumevanje mehanizama prisutnih kod zdravih i bolesnih ljudi ili grupa, u medicinskom odlučivanju koje je nezaobilazno u dijagnozi, terapiji i prevenciji i za sistemski pristup organizaciji, obradi i komunikaciji podataka, informacija i znanja u zdravstvenom sistemu. Danas je gotovo nemoguća primena metoda medicine zasnovane na dokazima i kritička ocena medicinske literature bez barem osnovnog znanja iz statistike.

**NOVINE U EDUKACIJI IZ MEDICINSKE
STATISTIKE**

G. Trajković

Poslednjih godina u porastu su istraživanja koja imaju za cilj ispitivanje stavova studenata prema statistici i njihove uloge u procesu učenja statistike. Stavovi, pogotovo negativni mogu u velikoj meri uticati na razumevanje statističkih koncepata i metoda, razvoj primenljivog statističkog razmišljanja i primenu znanja iz statistike u budućoj profesionalnoj karijeri. Različiti faktori mogu biti povezani sa negativnim stavovima studenata prema statistici kao što je prethodno znanje iz matematike. Veza između stavova prema statistici i uspeha na ispitu je još uvek nejasna i većina studija pokazuje slabu do osrednju pozitivnu povezanost između stavova prema statistici i uspeha na ispitu iz statistike. Razvijeno je nekoliko upitnika za merenje i praćenje stavova studenata, a najčešće korišćen upitnik u nedavnim studijama je SATS (Survey of Attitudes Toward Statistics) koji se sastoji od 36 pitanja grupisanih u šest domena. Balidnost i pouzdanost upitnika potvrđena je u istraživanjima studentskih populacija različitih zemalja, a domeni predstavljaju: afekat – pozitivna i negativna osećanja vezana za statistiku; sposobnost razumevanja – intelektualni kapacitet neophodan da bi se savladalo gradivo iz oblasti statistike; značaj – stav o korisnosti, vrednosti i važnosti statistike u ličnom i profesionalnom životu; težina – stav o težini statistike kao predmeta; interesovanje – nivo zainteresovanosti studenta za statistiku; napor – količina napora koju student smatra da će uložiti da savlada gradivo iz statistike.

Katedra za medicinsku statistiku i informatiku sprovela je u školskoj 2013/14. godini istraživanje u cilju kulturološke adaptacije i validacije upitnika SATS 36, kao i ispitivanja stavova studenata medicine Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu prema statistici. Rezultati studije na ispitivanom uzorku ukazuju na pozitivan stav studenata prema medicinskoj statistici što je u saglasnosti sa rezultatima iz literature. Prethodno znanje iz matematike identifikovano je kao značajan faktor povezan sa ukupnim stavovima studenata prema medicinskoj statistici. Utvrđena je i povezanost stavova studenata prema medicinskoj statistici sa uspehom iz tog predmeta, što ukazuje na važnost merenja i praćenja stavova studenata u cilju unapređenja nastave i poboljšanja uspeha studenata medicine.

Metod učenja statistike do pre deceniju ili dve zasnovao se na tradicionalnim metodama nastave, odnosno na predavanjima i instrukcijama koje student dobija u učionici, korišćenju table tokom predavanja, primeni metoda „papir-i-olovka“ i, u novije vreme, upotrebu elektronskog kalkulatora, i u xbeniku kao glavnog izvora znanja.

Sa razvojem informacionih tehnologija (IT) stvoreni su uslovi za širu primenu i drugih strategija u učenju statistike, a ne samo tradicionalnih metoda. Uvedena je primena računara u svim oblastima primene statističkih tehnika, ali i u učenju statistike. Softverski alati, kao što su R programski jezik i softversko okruženje za izračunavanja u statistici, ili statistički paketi SPSS i MedCalc, podstiču interaktivnost i olakšavaju studentu, putem eksploracije, simulacije i vizuelizacije podataka, razumavanje teorijskih osnova statistike. Danas, mnogi statistički kursevi podrazumevaju korišćenje jednog ili više veb alata: sistem upravljanja učenja u cilju organizacije onlajn kurseva, snimanje predavanja, BeB 2.0, video-konferencijska veza ili mobilne IT. Zahvaljujući napretku ovih tehnologija učenje statistike na daljinu postalo je popularno. Upotreba IT u nastavi povećava motivaciju, čini efektivnijim usvajanje znanja i veština od strane studenta i povećava nivo razumevanja naučenog. Primena IT u procesu učenja omogućava individualizaciju, odnosno prilagođavanje potrebama u učenju svakom pojedinačnom studentu, i olakšava pristup materijalima za nastavu. Uvođenje novih strategija u učenju je prihvatljivo pod uslovom da motivacija u učenju, nivo razumevanja naučenog i ishodi učenja budu ili jednaki ili veći nego što se to postiže primenom tradicionalnog učenja.

Uzimajući u obzir osnovne strategije u edukaciji statistike, koje uključuju (1) pedagoške reforme u cilju unapređenja razumevanja statističkog načina razmišljanja i rezonovanja, (2) promene u sadržajima kurseva iz statistike, i (3) integraciju informacionih tehnologija (IT) u metode učenja statistike, na Katedri za medicinsku statistiku i informatiku razvijen je hibridni kurs (kombinacija onlajn i tradicionalne nastave) iz Medicinske statistike na Integriranim studijama, Osnovnim akademskim studijama – Sestrinstvo, Master studijama, Specijalističkim akademskim studijama i Doktorskim studijama. Kursevi su postavljeni u okviru softverske platforme Moodle. U okviru platforme postignuta je efektivna organizacija nastavnog materijala, a studen-

tima omogućen lak pristup materijalima korišćenjem standardnih veb pretraživača. Studenti imaju slobodu izbora vremena pristupa i mesta sa kojeg pristupaju. Nastavnicima je omogućeno lako praćenje aktivnosti studenata, vremena provedenog na kursu i napredak u toku kursa. Sadržaj onlajn kursa je tokom vremena evoluirao, u zavisnosti od primenjenih metoda u praktičnoj nastavi. Od metode papir-i-olovka prešlo se na metod rada uz primenu softvera: MyStat, R programski jezik i softversko okruženje za izračunavanja u statistici (rad iz komandne linije ili uz pomoć grafičkog interfejsa – EZR), i statistički paket SPSS. U okviru onlajn kurseva primenjen je sistem e-ocenjivanja (elektronski dnevnik) u cilju evidentiranja nastavnih aktivnosti i ocenjivanja ishoda učenja na kolokvijumima i ispitima. Iskustva Katedre za medicinsku statistiku i informatiku ukazuju da hibridni kurs može biti efektivna alternativna tradicionalnim metodama učenja statistike.

Mayo Medicinski fakultet, Katedra za nefrologiju i hipertenziju, Katedra ginekologije, Mayo klinika, Ročester, SAD

REZULTATI SARADNJE MAYO CENTRA ZA PREEKLAMPSIJU I KATEDRE ZA MEDICINSKU STATISTIKU I INFORMATIKU

V. Garović

Preeklampsija predstavlja multisistemsko oboljenje koje se dešava u 7-10% svih trudnoća; klinički je karakterišu hipertenzija i proteinurija, a centralnu ulogu u njenoj patogenezi zauzima endotelna disfunkcija. Utiče i na majku i na dete; vrlo brzo napreduje, a jedini poznati lek komplikovanih formi bolesti predstavlja porođaj. Na žalost, do danas nije razvijen nijedan dijagnostički test kojim bi se utvrdilo da li žena pati od preeklampsije. Centar za preeklampsiju Mejo klinike iz Ročestera SAD, pokazao je da su poremećaj funkcije podocita, glavnih činioca glomerularne permeabilnosti, i poremećena regulacija proteina koji su specifični za podocite, uzročno-posledično povezani sa ranim subkliničkim oštećenjem bubrega koje dovođi do proteinurije u žena sa preeklampsijom. Podociti predstavljaju terminalno diferentovane ćelije locirane sa strane glomerularne bazalne membrane okrenute urinarnom prostoru; čine strukturnu komponentu tesnog spoja koji se formira između podocita a koji predstavlja glavnu barijeru za pojavu proteina u mokraći. Pokazano je da aktivni gubitak funkcionalnih podocita predstavlja bolji dijagnostički marker za preeklampsiju nego bilo koji od prethodno proučavanih angiogenetskih markera; a sama podociturija takođe predstavlja i rani marker preeklampsije, jer se može otkriti u urinu i pre kliničke proteinurije.

Centar za preeklampsiju Mejo klinike i Katedra za medicinsku statistiku i informatiku Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu od 2013. godine uspešno saraduju u istraživanjima vezanim za preeklampsiju, u cilju otkrivanja mehanizamanastanka proteinurije u preeklampsiji koji bi omogućili uvođenje novih skrining i dijagnostičkih testova za preeklampsiju, razvoj novih terapijskih metoda i kako bi se ukazalo na posledice postojanja preeklampsije u trudnoći na zdravlje žena nakontrudnoće. Ova saradnja rezultirala je direktnim dokazima o postojanju oštećenja podocita ne samo u preeklampsiji, već i kod pacijenta sa kardiorrenalnim sindromom tip 2. U kardiorrenalnom sindromu pokazano je oštećenje tubula, međutim, markeri glomerularnog oštećenja, drugi, sem proteinurije, do sada nisu bili ispitivani. Ovo istraživanje pokazalo je da kod ovih pacijenata postoji glomerularno oštećenje procenjeno povišenim prisustvom urinarnog proteina podocina.

Iz ove saradnje proistekli su i rezultati studije koja je pokazala da, decenijama nakon trudnoće, žene koje su imale hipertenziju u trudnoći imaju povišene vrednosti mokraćne kiseline u krvi, nalaz koji nije bio objašnjen postojanjem porodične opterećenosti, a koji može predstavljati vezu povećanog kardiovaskularnog rizika sa postojanjem preeklampsije. Uticaj same preeklampsije razdvojen je od uticaja porodičnog opterećenja i u studiji koja je ispitivala posledice postojanja hipertenzije u trudnoći na pojavu kardiovaskularnih događaja kasnije u životu među sestrama i braćom žena koje su imale preeklampsiju u trudnoći. Studija je zaključila da žene koje imaju preeklampsiju razvijaju hipertenziju nakon trudnoće mnogo ranije nego njihove sestre, čime je dokazan izolovan uticaj same preeklampsije na pojavu hipertenzije. Njihove sestre i braća dobijaju hipertenziju ranije od onih koji nisu imali preeklampsiju u porodici; čime je pokazano da i porodično opterećenje ima značajnu ulogu u povećanom kardiovaskularnom riziku u ovih žena.

Centar za analitiku podataka i biomedicinsku informatiku Temp Univerziteta, Filadelfija, SAD

U SUSRET PROBLEMIMA INTEGRACIJE VELIKOG BROJA PODATAKA

Z. Obradović

Kliničko i statističko zaključivanje ostvaruju, zajednički, presudni uticaj za dalji napredak medicine. Istraživačima u ovoj oblasti neophodna je generalizacija zaključaka proisteklih iz istraživanja, kombinovanjem empirijskih dokaza sa teorijom. Obe ove nauke, medicina i statistika, pritom, empirijsko znanje gene-

rišu iz opservacijom dobijenih podataka; medicinska teorija je zasnovana na utvrđenoj biologiji i hipotezama, dok je statistička teorija dobijena primenom matematičkih modela i modela zasnovanih na verovatnoći. Uspostavljanje medicinskih hipoteza zahteva primenu obe, i teorijske osnove biologije kao i statističke podrške hipotezama, zasnovane na opserviranim podacima i teorijskim statističkim modelima.

Od nedavno i sve veća kompleksnost podataka dobijenih u medicinskim istraživanjima predstavlja potpuno novi izazov. Primena kompleksnih mreža u složenim sistemima odlučivanja, metode veštačke inteligencije u integraciji kliničkih i podataka o humanom genomu, mašinsko učenje, analiza vremenskih i prostornih podataka predstavljaju samo neke od savremenih statističkih metoda koje otvaraju put personalizovanoj medicini kao novoj i dominantnoj oblasti proučavanja. Pionirsko istraživanje predikcije i funkcionalne analize poremećenih regiona proteina, sprovedeno u Centru za analitiku podataka i biomedicinsku informatiku Templ Univerziteta, Filadelfija, SAD obezbedilo je uvid u funkcionisanje proteina ustanovljeno njegovom strukturom i omogućilo nove informacije o potencijalnim mehanizmima nastanka bolesti.

Analiza i istraživanje podataka i primena kompleksnih mreža u upravljanju složenim sistemima odlučivanja, kakvi postoje u zdravstvu, dovela je do razvoja i unapređenja prediktivnih modela i podrške odlučivanju kroz nalaze zasnovane na podacima i modelovanje skrivenih obrazaca u velikim setovima podataka. Sepsa, teška komplikacija patogene infekcije, koja rezultuje sistemskim inflamatornim odgovorom organizma i dovodi do višestrukih oštećenja organa u kratkom vremenskom periodu, predstavlja jedan od vodećih uzroka smrtnosti u bolnicama. Rezultati ostvareni u tekućem projektu finansiranom od strane DARPA-e pružaju dokaz da je moguće postići spektakularno smanjenje smrtnosti ukoliko se obezbedi osnova za rano dijagnostifikovanje, zajedno sa procenama nesigurnosti i preporukama za kombinovanu terapiju koja uključuje precizno optimizovanu redukciju patogena i intervencije prečišćavanja krvi bazirane na hemoadsorpciji. Ovo i mnoga druga istraživanja predstavljaju novo polje u razvoju nauke nazvano Data mining ili rudarenje podacima, koje se bavi procesovanjem i izdvajanjem šablona u velikim setovima podataka kombinujući metode statistike, veštačke inteligencije i metode upravljanja bazama podataka. Informacione tehnologije kakve imamo danas, omogućuju beleženje svake aktivnosti u digitalnom obliku, zbog čega na raspolaganju imamo ogromne baze podataka koje su bogate podacima, ali siromašne informacijama

koje su skrivene u njima. Medicina je svakako jedna od oblasti u kojoj upravo rudarenje podacima može otkriti važne informacije i znanje utkano u generisane medicinske podatke, pridonoseći donošenju kliničkih odluka i napretku nauke.

Institut za medicinsku statistiku i informatiku, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

MEDICINSKA STATISTIKA: „ISTINA“ IZA BROJEVA

N. Milić

Važan problem postoji u tumačenju savremenih medicinskih istraživačkih podataka: razumevanje biologije i iskustva iz prethodnih istraživanja imaju malu ulogu u tumačenju kvantitativnih rezultata dobijenih u savremenim istraživanjima. U protekloj deceniji došlo je do razvoja Medicine zasnovane na dokazima, pokreta koji je usmerio pažnju na značaj korišćenja kliničkih studija u empirijskoj demonstraciji efikasnosti medicinskih intervencija. Lekarima je preporučeno da koriste takve studije kao podršku kliničkom odlučivanju; takođe i kao osnovu za razumevanje razloga preporučene kliničke prakse. Procena kvaliteta ovakve literature zahteva, međutim, razumevanje istraživačkih tj. statističkih metoda, čije se poznavanje do nedavno od lekara nije očekivalo. Prikazivanje podataka i statistička analiza postaju sve važniji deo medicinskih naučnih publikacija, međutim, metode statističkog zaključivanja u upotrebi nisu uvek „zasnovane na dokazima“, a nerazumevanje istih doprinosi rasprostranjenju pogrešne percepcije i smanjenju kvaliteta naučnog rasuđivanja, čiji su rezultat mnoge tvrdnje koje nisu prošle test vremena.

Sistematski pregled originalnih naučnih radova objavljenih u najuticajnijim časopisima iz oblasti bazičnih medicinskih nauka ($n = 703$), sproveden na našoj Katedri ukazao je na neophodnost izmene načina prezentacije kvantitativnih podataka u studijama iz oblasti medicine sa malim brojem ispitanika. Članci obuhvaćeni ovim pregledom su retko sadržali dijagrame rasipanja, kutijaste dijagrame i histograme, koji zapravo omogućavaju čitaocu da kritički evaluiira numeričke podatke. U većini publikacija numerički podaci su bili prikazani stubičastim ili linijskim dijagramima. Ovo je problematično, jer različite raspodele podataka mogu voditi istom stubičastom ili linijskom dijagramu, a prikaz čitavog seta podataka mogao bi voditi potpuno različitom zaključivanju od onog koje sugerišu zbirne statističke mere. Ovaj rad objavljen je u časopisu PLoS Biology pod licencom koja omogućava otvoreni pristup članku, uz preporuku autora rada

o uvođenju adekvatne edukacije iz prezentacije podataka za istraživače u oblasti bazičnih medicinskih istraživanja, pružanje kompletnijeg prikaza originalnih naučnih podataka prilikom publikovanja i promenu uređivačke politike časopisa.

Rezultati ovog rada i njegove preporuke otvorili su živopisnu diskusiju na socijalnim mrežama poput Twiter-a, kao i sajtu PubPeer namenjenom recenziji naučnih radova nakon njihovog objavljivanja, a diskusija započeta na društvenim mrežama posle samo jednog dana od objavljivanja naučnog rada koment-

risana je u vestima časopisa Nature, jednog od najuticajnijih časopisa na svetu u oblasti medicine. Nakon samo nedelju dana od objavljivanja bibliometrijski pokazatelji dostigli su 70.000 pregleda ovog rada od strane čitalaca, ukazujući na činjenicu da u savremenom svetu u kome je statistička kompleksnost istraživanja koja se objavljuju u porastu, i u kome je sve više klinička praksa vođena empirijskim dokazima, dublje razumevanje statistike postalo previše važno da bi bilo ostavljeno po strani.

MINI SIMPOZIJUM: MULTIDISCIPLINARNI PRISTUP PROBLEMU TINITUSA

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

SAVREMENA TERAPIJA TINITUSA

N. Arsović

Terapijski pristup tinitusu zasnovan je na dijagnostičkim dokazima nastanka ovog problema. Etiologija tinitusa je raznovrsna i zahteva primenu različitih metoda dijagnostike.

Prioroda nastanka tinitusa je raznovrsna, a najčešće se javlja kod različitih oboljenja uva i temporalne kosti (tihi otitis, timpanoskleroza, otoskleroza, holesteatom, tumori, povrede, bolesti unutrasnjeg uva). Međutim, savremena istraživanja funkcionalnim metodama vizualizacije pokazala su da tinitus može da nastane usled poremećaja u određenim delovima mozga. Ovi poremećaji se javljaju i ukoliko je incijalno oštećenje na nivou poremećaja sluha a dovodi do auditivne deprivacije uključivanje neurona II i III reda na slušnom putu, kao i moždanih struktura van slušnog puta, kao što su prednji delovi insule I cingulatnog korteksa, talamusa I amigdaloidnih jedara, kao i hipokampusa odgovornog za memoriju i za pojavu tinitusa. Tinitus može da bude incijalni simptom mnogih poremećaja endokrinog sistema (diabetes mellitus, bolesti štitaste žlezde), kao i opštih oboljenja (reumatoidni artritis, kardiovaskularni poremećaji i dr). U nekim slučajevima, prioroda nastanka tinitusa se otkriva tek genetskim ispitivanjima. Tako, kod autozomalnodominantnih bolesti, kao što je neurofibromatoza tipa II ili bolesti von Hippel-Lindau, (mutacije u jednom genu), tinitus je katkad, incijalni simptom oboljenja. Međutim, otkrivene su i genetske varijante u genima, koje se povezuju kao osnovni uzrok tinitusa, što je značajno pri diferenciranju tinitusa nepoznate etiologije.

Veliki broj bolesnika sa tinitusom pokušavaju primenu različitih terapijskih tretmana u cilju olakšavanja tegoba. U nekim slučajevima, dolazi do olakšanja, ali izbor terapije zavisi od etiološkog faktora.

Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo, Univerzitet u Beogradu

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Klinika za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju KCS

GENETSKA OSNOVA TINITUSA

S. Pavlović, D. Đerić

Tinitus može biti prateći simptom mnogih oboljenja, a utvrđivanje genetičke osnove oboljenja može biti ključno za postavljanje tačne dijagnoze. Pokazano je da genetički faktori imaju ulogu u etiologiji tinitusa. Tako, kod autozomalno dominantnih bolesti, kao što su neurofibromatoza tipa II ili bolest von Hippel-Lindau, izazvanih mutacijama u jednom genu, tinitus predstavlja jedan od simptoma (sekundarni fenomen). Otkrivanje genetičke osnove kod Menierove bolesti takođe vodi ka boljem razumevanju genetike tinitusa. Otkrivene su i genetičke varijante u genima koje su uzročnici pojedinih subtipova tinitusa, bilo da je tinitus asociran sa nekim multisistemskim oboljenjem, bilo da se radi o izolovanom tinitusu. Smatra se da u 11% slučajeva u osnovi tinitusa leži genetička predispozicija. Mada nisu razvijeni molekularno-genetički testovi koji bi ukazali na rizik od tinitusa, u porodicama koje imaju više članova sa tinitusom može se otkriti biomarker vezan za tinitus. Najnovije tehnologije za detekciju molekularno-genetičke osnove bolesti, sekvenciranje nove generacije (Next generation sequencing, NGS) i njihova primena kod osoba sa tinitusom će dati odgovore o povezanosti genetičkih aberacija i tinitusa. Takođe, lečenje tinitusa može biti unapređeno korišćenjem inovativnih terapij baziranih na genetikom profilu pacijenta (genska i molekularna terapija).

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Klinika za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju KCS

Klinika za neurologiju KCS

Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo, Univerzitet u Beogradu

OTOLOŠKO POREKLO TINITUSA

D. Đerić, J. Zidverc Trajković, S. Pavlović

Tinitus (percepcija zvuka bez spoljne akustičke stimulacije), čest je medicinski problem sa prevalencijom od 10-15% u zemljama zapadne Evrope i SAD, a procenjuje se da su 2-4% osoba u populaciji značajno onesposobljene usled tinitusa. Pojava tinitusa može

značajno da utiče na kvalitet života i da uzrokuje niz poremećaja (spavanje, profesionalne aktivnosti, relaksacija, iritacija, frustracije, depresije). U našoj zemlji problem tinitusa nije sveobuhvatno sagledavan te ne postoje precizne preporuke u pogledu racionalne dijagnostike i terapije tinitus.

Prioroda nastanka tinitusa je raznovrsna, a najčešće se javlja kod različitih oboljenja uva i temporalne kosti (tihi otitis, timpanoskleroza, otoskleroza, holesteatom, tumori, povrede, bolesti unutrašnjeg uva). Međutim, savremena istraživanja funkcionalnim metodama vizualizacije pokazala su da tinnitus može da nastane usled poremećaja u određenim delovima mozga. Ovi poremećaji se javljaju, i ukoliko je incijalno oštećenje na nivou poremećaja sluha a dovodi do auditivne deprivacije uključivanje neurona II i III reda na slušnom putu, kao i moždanih struktura van slušnog puta, kao što su prednji delovi insule i cingulatnog korteksa, talamusa i amigdaloidnih jedara, kao i hipokampusa odgovornog za memoriju i za pojavu tinitusa. Tinitus može da bude incijalni simptom mnogih poremećaja endokrinog sistema (diabetes mellitus, bolesti štitaste žlezde), kao i opštih oboljenja (reumatoidni artritis, kardiovaskularni poremećaji i dr.). U nekim slučajevima, prioroda nastanka tinitusa se otkriva tek genetskim ispitivanjima. Tako, kod autozomalnodominantnih bolesti, kao što je neurofibromatoza tipa II ili bolesti von Hippel-Lindau, (mutacije u jednom genu), tinnitus je katkad, incijalni simptom oboljenja. Međutim, otkrivene su i genetske varijante u genima, koje se povezuju kao osnovni uzrok tinitusa, što je značajno pri diferenciranju tinitusa nepoznate etiologije.

Veliki broj bolesnika sa tinitusom pokušavaju primenu različitih terapijskih tretmana u cilju olakšavanja tegoba. U nekim slučajevima, dolazi do olakšanja, ali izbor terapije zavisi od diferenciranja dijagnoze. Većina autora ističe da još uvek ne postoji univerzalni standard lečenja tinitusa (dokazani lek), što je značajno za kvalitet života pacijenata, pojavu frustracije, a lekarima otežava izbor terapije.

Terapijski pristup zavisi od diferenciranja uzroka tinitusa. Pitanje etiologije tinitusa je u fokusu istraživanja brojnih studija (epidemioloških, etioloških, kliničkih, dijagnostičkih, terapijskih i dr.). Precizno utvrđivanje vrste lezije zahteva primenu efikasnih metoda dijagnostike, što je osnova i efikasnog načina lečenja.

Dijagnostički pristup je multidisciplinaran. Bolesnik pogođen tinitusom se najčešće obraća otorinolaringologu, jer ima zujanje u uvu. Međutim, poreklo tinitusa treba posmatrati u širem smislu. Uzroci mogu biti oboljenja uva, poremećaji susednih regija (endokranijum, paranasalni sinusi, maksilofacijalna regija), kao i opšte bolesti

(diabetes mellitus, bolesti štitaste žlezde, kardiovaskularni poremećaji, bolesti bubrega, jetre i dr.). Osnovni dijagnostički postupak podrazumeva otomikroskopski nalaz i audiološko ispitivanje, a druga vrsta ispitivanja vrše se prema zahtevima otkrivanja uzroka tinitusa. Ova ispitivanja su najčešće multidisciplinarna i obuhvataju niz kliničkih pregleda (neurolog, endokrinolog, internista). U nekim slučajevima uzrok tinitusa ostaje neotkriven, i pored multidisciplinarnih ispitivanja.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Klinika za neurologiju KCS

Klinika za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju KCS

NEUROLOŠKI POREMEĆAJI I TINITUS

J. Zidverc Trajković, D. Đerić

Tinitus je veoma prevalentni poremećaj koji je dugo bio smatran isključivo otološkim problemom, međutim, tinitus može da bude i manifestacija neurološkog poremećaja, savremena istraživanja ukazuju da su kod obolelih prisutne promene duž čitavog auditivnog puta.

Tinitus kao simptom neurološkog poremećaja je najčešće akutnog nastanka, pulsirajući ili paroksizmalan, i često udružen sa gubitkom sluha, glavoboljom ili vrtoglavicom. Kao fokalni simptom, tinitus se javlja usled lezije auditivnih puteva kod tumora u pontocerebelanom uglu, plaka multiple skleroze ili infakta mozga u predelu moždanog stabla, epilepsije temporalnog režnja ili mioklonusa mišića zatezača bubne opne ili uzengije. Tinitus se javlja i kao jedan od simptoma migrene, meningitisa ili poremećaja intrakranijalnog pritiska likvora. Pulsirajući tinitus je često izazvan vaskularnim poremećajima kao što su arteriovenska malformacija, karotidna stenoza i disekcija, ili porastom krvnog protoka usled anemije. Zbog raznovrsne etiologije i kada se otološkim pregledom ne otkrije uzrok tinitusa, potrebno je dalje ispitivanje koje, pored neurološkog pregleda, obuhvata dopunske neurovizuelizacije i neurofiziološke metode. Za veliki broj obolelih, međutim, i pored preduzetih ekstenzivnih ispitivanja, uzrok tinitusa ostaje neutvrđen, tako da ovi bolesnici predstavljaju kliničku i naučnu enigmu.

Prema savremenom patofiziološkom konceptu tinitus je, slično fenomenu fantomskog uda, auditivna percepcija bez auditivnog stimulusa. Funkcionalne neurovizuelizacije metode pokazuju da čak i kada je inicijalno oštećenje na nivou poremećaja sluha i dovodi do auditivne deprivacije, uključivanje neurona II i III reda na auditivnom putu, kao i moždanih struktura van auditivnog puta, kao što su prednji delovi insule, korteks cinguluma, talamus, amigdaloidna jedra, kao i hipokampusa koji je odgovoran za memoriju učestvuju u održavanju tinitusa.

MINI SIMPOZIJUM: ZNAČAJ PERITONEUMSKE DIJALIZE U LEČENJU BOLESNIKA SA TERMINALNOM BUBREŽNOM SLABOŠĆU

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Klinika za nefrologiju KCS

PERITONEUMSKA DIJALIZA DANAS – MOGUĆNOSTI INDIVIDUALIZACIJE

B. Stojimirović

Peritoneumska dijaliza je već nekoliko decenija modalitet zamene funkcije bubrega kod bolesnika koji imaju terminalanu bubrežnu slabost. Iako su osnovni principi ovog postupka depuracije savladani, i dalje postoje mnoge nerešene oblasti, koje sa jedne strane ograničavaju primenu ovog postupka dijalize, a sa druge strane dovode u nedoumicu nedovljno obučeni medicinski kadar i remete veru profesionalaca u ovaj postupak.

Velika prednost peritoneumske dijalize u odnosu na druge tehnike depuracije je mogućnost individualizacije prilagođavanja potrebama i navikama obolelog. Uz to izuzetno je pogodna kao metoda koja prethodi transplantaciji bubrega, jer bolje čuva rezidualnu diurezu, manje proinflamatorno deluje, štedi kardiovaskularni sistem i bolje reguliše anemiju od hemodijalize.

Da bi se sve mogućnosti ove tehnike dijalize iskoristile važna je dobra selekcija bolesnika, koja bi omogućila povećanje broja obolelih koji se leče na ovaj način, a izbegla one bolesnike kod kojih postoji kontraindikacija za peritoneumsku dijalizu. Posebno interesantan je pristup i selekcija starih osoba.

Potrebno je da medicinski radnici dopune svoja saznanja da bi ovo jednostavno i primenljivo rešenje koje može maksimalno da se prilagodi potrebama, navikama i osobinama bolesnika uz nedirnutu terapeutske efekte, dobilo svoje pravo mesto.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Klinika za nefrologiju KCS

PERITONEUMSKA DIJALIZA PRE I POSLE TRANSPLANTACIJE BUBREGA

V. Ležaić

Transplantacija bubrega predstavlja najbolji način zamene funkcije bubrega za većinu bolesnika sa terminalnom bubrežnom slabosti. Većina potencijalnih primalaca organa u periodu pre transplantacije bubrega započinje zamenu funkcije bubrega dijalizom:

hemo (HD) ili peritonealnom dijalizom (PD). U literaturi se iznose različiti podaci o uticaju ovih modaliteta dijalize na preživljavanje bolesnika i funkciju transplantiranog bubrega. S jedne strane preživljavanje bolesnika koji su lečeni PD je bolje onih lečenih HD za 10%. Opravdanje se nalazi u činjenicama da oni imaju manji rizik za kardiovaskularne bolesti, a rezidualna funkcija bubrega se duže održava. Međutim, kada se iz analize isključe bolesnici sa dijabetesom, preživljavanje bolesnika je podjednako bez obzira na modalitet dijalize. U pogledu preživljavanja kalema ranije analize su pokazivale da je učestalost gubitka kalema ređa ukoliko su bolesnici lečeni PD a u odnosu na one lečene HD: posle tri godine PD-14% i HD- 20% ($P < 0.05$) i posle pet godina PD-17% i HD- 28% ($P < 0.05$). U neposrednom postoperativnom period, manja je učestalost odložene funkcije kalema zbog stabilnog volumena kod PD bolesnika, što može da pogoduje boljem ranom preživljavanju grafta. U kasnijem period, na preživljavanje kalema više ne utiče modalitet dijalize.

Nekoliko potencijalnih rizika opisuju se kod bolesnika lečenih PD modalitetom. Potencijalni rizik od infektivnih komplikacija u bolesnika lečenih PD nakon transplantacije bubrega pripisuje se dužem zadržavanju PD katetera posle operacije. Međutim, taj rizik izgleda mali i bez uticaja na funkciju transplantiranog bubrega. Poslednjih godina iznose se podaci o češćoj pojavi dijabetesa posle transplantacije i tromboze vaskularne peteljke kod PD bolesnika.

Posle otkazivanja funkcije transplantiranog bubrega, opisuje se povećan mortalitet bolesnika koji ponovo započinju lečenje dijalizom. Dobar odabir je PD, jer omogućava svakodnevnu i intenzivnu dijalizu, koja je neophodna ovim bolesnicima. S druge strane, u poređenju sa bolesnicima koji su pre transplantacije lečeni PD, bolesnici lečeni PD posle gubitka grafta imaju veći rizik od smrti, brže dolazi do peritonitisa, lošije funkcije PD katetera i započinjanja HD lečenja.

IZBOR PROGRAMA DIJALIZE I NAČIN SELEKCIJE BOLESNIKA

M. Radović

Hronična bubrežna insuficijencija je globalni, rastući medicinski problem. Njena prognoza je neumitna: jednom nastala, dovodi do postepenog, manje ili više brzog propadanja preostalog broja nefrona, definitivnog prestanka rada bubrega i na kraju smrti. Fatalni prirodan tok ove bolesti je potpuno izmenjen metodama zamene bubrežne funkcije – hemodijaliza, peritoneumska dijaliza i transplantacija bubrega. Metode zamene bubrežne funkcije su ravnopravne, nadopunjuju se i mogu se naizmenično koristiti tokom života pacijenta.

Izbor metode lečenja terminalne faze HBI hemodijalizom ili peritoneumskom dijalizom (ako nema mogućnosti za preemtivnu transplantaciju) je kompleksan i interaktivan proces medicinskih indikacija i kontraindikacija na jednoj strani, socijalno-finansijskih aspekata na drugoj strani, i na kraju želja i mogućnosti pacijenta. Na konačan ishod utiče mnogo varijabli, ali na konačan rezultat u najvećoj meri utiču medicinske kontraindikacije, neprihvatanje pacijenta da prihvati predloženu meru lečenja ili nemogućnost sprovođenja metode iz bilo kog razloga. Pridružena oboljenja kardiovaskularnog sistema, poremećaji vida, motorike i postojanje infektivnih oboljenja su najčešći faktori koji opredeljuju medicinske razloge izbora metode dijalize. Porodična podrška, pravilna kognitivne procene vlastitih mogućnosti i motivacija pacijenta su faktori od uticaja na drugoj strani odluke o izboru metode za pacijenta. Vremenski rok od donošenja odluke do početka primene metode dijalize je veoma važan faktor koji utiče na izbor programa dijalize. Na kraju, mogućnost finansiranja metode lečenja, transporta, prostora za skladištenje, udaljenost od centra koji pruža alternativni metod lečenja su takođe važni, a ponekad i presudni u izboru metode dijalize.

Odnos doktor – pacijent, kao i reputacija centra za dijalizu su bitni faktori koji opredeljuju pacijente za vrstu dijalize. S druge strane, znanje doktora i sestara i rutina u primeni metoda dijalize imaju uticaj na selekciju pacijenata ka jednom ili drugom programu, u idealnom scenariju sprovedenom kao integrativni pristup lečenja terminalne HBI.

STARI NA HEMODIJALIZI ILI PERITONEUMSKOJ DIJALIZI – PRO ET CONTRA

T. Jemcov, N. Jovanović

Demografske promene u opštoj populaciji tokom poslednjih decenija ukazuju, da će broj bolesnika starijih od 65 godina nastaviti sa porastom u razvijenim i u zemljama u razvoju zahvaljujući produžetku srednjeg životnog veka, razvoju terapijskih mogućnosti i boljem poznavanju i kontroli hroničnih degenerativnih stanja. S druge strane, incidenca i prevalenca bubrežnih bolesnika raste iz godine u godinu zbog čega se broj starih bolesnika koji zahteva terapiju zamene bubrežne funkcije neprestano povećava, s obzirom da učestalost hipertenzivne i šećerne bolesti raste sa starenjem i da je napredak u lečenju kardiovaskularnih oboljenja i tumora produžio životni obolelih. Uprkos prisutnim brojnim komorbiditetima kod starih bolesnika sa terminalnom bubrežnom slabosti, literaturni podaci ukazuju da je ova populacija heterogena i da lečenje dijalizom kod jednog broja bolesnika može ponovno uticati na njihov kvalitet života i preživljavanje. Oba modaliteta dijalize, hemodijaliza i peritoneumska dijaliza, imaju svoje prednosti i nedostatke. Najvažniji problem kod starih bolesnika lečenih hemodijalizom je obezbeđivanje trajnog vaskularnog pristupa a kod lečenih peritoneumskom dijalizom je rizik od peritonitisa. Istraživanja pokazuju da intenzivne hemodijalize, bilo noćne ili kratke svakodnevne, poboljšavaju ishod starijih bolesnika jer smanjuju učestalost hipotenzivnih epizoda, cerebrovaskularnih i kardiovaskularnih događaja, infekcije, pothranjenost, poremećaj sna i psihološke komplikacije. Peritoneumsku dijalizu stariji bolesnici bolje podnose zato što se obavlja u kućnim uslovima, nisu izloženi hemodinamskim promenama i potrebi vaskularnog pristupa. Preživljavanje je slično na hroničnom lečenju hemodijalizama i peritoneumskim dijalizama, a na loš ishod utiču kasni početak lečenja, komorbiditeti i funkcionalni status bolesnika pre nego modalitet lečenja. U cilju postizanja dobrih rezultata primenjene metode zamene funkcije bubrega, potrebno je pre donošenja definitivne odluke o modalitetu dijalize uzeti u obzir lokalne uslove, psihofizičku kondiciju bolesnika, njegove želje, socijalni status i podršku okoline. Jedino na taj način, individualizacijom terapije, može se postići optimalno u datim okolnostima.

Univerziteti klinički centar Republike Srpske, Medicinski fakultet Banja Luka, Republika Srpska

PERITONEUMSKA DIJALIZA U LEČENJU AKUTNOG OŠTEĆENJA FUNKCIJE BUBREGA – ZABORAVLJENI MODALITET

V. Vlatković

Peritoneumska dijaliza (PD) je bila prvi modalitet zamjene bubrežne funkcije koji se koristio u liječenju bolesnika sa akutnim oštećenjem bubrega (AOB), zbog svojih prednosti u odnosu na hemodijalizu. Ova metoda je jednostavan i jeftin način liječenja, posebno prihvatljiv u zemljama u razvoju, jer ne zahtijeva visoko obučeno osoblje ili složen aparat, a nije potrebna ni sistemska antikoagulacija. U nekim zemljama to je metoda izbora u liječenju AOB (npr. Meksiko). U drugima se opet primjenjuje rijetko, gotovo izuzetno. Primjena novijih metoda kontinuirane zamene bubrežne funkcije u terapiji AOB uticala je na sve rjeđe korišćenje PD u liječenju AOB.

Kao metoda izbora nameće se u liječenju određenih grupa bolesnika: djece, hemodinamski nestabilnih bolesnika, bolesnika sa poremećajem koagulacije ili bez vaskularnog pristupa i u slučaju potrebe za otklanjanjem toksina velike molekulske mase. Može se koristiti kao stalni ili povremeni postupak i zbog sporog uklanjanja tečnosti ultrafiltracijom, pomaže da se održi hemodinamska stabilnost, posebno kod pacijenata u jedinici intenzivne njege. Apsolutno je indikovana kod bolesnika kod kojih nije moguće primjeniti druge modalitete dijalize. Apsolutne kontraindikacije za primjenu PD su svježije hiruške intervencije u trbuhu i grudnom košu i peritonitis. Relativne kontraindikacije su patološke promjene na prednjem trbušnom zidu (infekcije kože, opekotine, tumori i sl.), ileus, priraslice peritoneuma i teška respiratorna insuficijencija.

Pristup za PD se obezbjeđuje implantacijom silikonskog katetera različitog dizajna, najčešće Tenckhoff-ov, koji se mogu plasirati laparoskopski ili tehnikom otvorenog peritoneuma. U slučaju potrebe, ovo se može uraditi i u bolesničkom krevetu. Pri tome su moguće komplikacije kao što su: krvarenje, povrede crijeva, malpozicija i omentizacija katetera.

Sama tehnika PD se može izvoditi jednostavnim ručnim izmjenama ili automatski uz pomoć aparata ciklera (automatska PD). Tip rastvora (dijalizata) koji se koristi, volumenulivanja dijalizata, broj i dužina trajanja izmjena se određuje individualno za svakog bolesnika. U zavisnosti od toga razlikuju se i terapijski modaliteti PD: kontinuirana protočna PD, intermitentna PD, visoko-volumenska PD, tidal PD (dijaliza plime i oseke) i automatska PD. Prednosti PD u odnosu na hemodijalizu su: tehnička jednostavnost, bez

potrebne primjene antikoagulanasa, kontinuiran karakter metode i hemodinamsku stabilnost bolesnika. Nedostaci akutne PD su: potrebna je intaktna trbušna duplja, ulivanjem dijalizata povećava se intraabdominalni pritisak, postoji rizik od peritonitisa, povećan je gubitak proteina preko peritoneuma, može da postoji neadekvatan klirens toksina, a kontrola ultrafiltracije nije naajpreciznija.

Danas je akutna PD terapija izbora zamjene bubrežne funkcije kod pedijatrijskih pacijenata, kod bolesnika kod kojih se ne može obezbijediti drugi modalitet zamjene bubrežne funkcije i kod pacijenata sa AOB u zemljama u razvoju.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Klinika za nefrologiju KCS

POSEBNOSTI LEČENJA ANEMIJE KOD BOLESNIKA NA PERITONEUMSKOJ DIJALIZI

M. Savin

Pored ranog započinjanja peritoneumske dijalize pri očuvanoj diurezi (>700 ili > 950 ml/dan), adekvatna peritoneumska membrana, izbegavanje nepovoljnih dejstava na peritoneum i bubreg samog rastvora za dijalizu i nefrotoksičnih lekova, te sprečavanje hronične inflamacije i teških infekcija (peritonitis), suzbijanje hipertenzije i hipervolemije su značajne mere za očuvanje peritoneumske membrane i rezidualne renalne funkcije kod bolesnika na kontinuiranoj peritoneumskoj dijalizi (CAPD). U međudejstvu brojnih faktora, poslednjih godina se posvećuje pažnja lečenju anemije rHu eritropoietinom (Epo) i preparatima gvožđa u očuvanju rezidualne renalne funkcije i peritoneumske membrane, te postizanju efikasnog klirensa uremijskih toksina i kontrole volemije kod bolesnika na peritoneumskoj dijalizi.

Naša i istraživanja drugih nefroloških centara u svetu ukazuju da je rHu Epo efikasan u kontroli anemije kod bolesnika na peritoneumskoj dijalizi. Danas rHu Epo možemo da posmatramo kao faktor očuvanja kvaliteta CAPD i peritoneumske membrane, a ne samo kao snažan faktor eritropoieze. Bolesnici koji zahtevaju terapiju sa rHuEpo zbog anemije imaju niži (početni) kT/V urea peritoneumske membrane i kontrola anemije rHuEpo-om pored porasta koncentracije hemoglobina u krvi povećava i efikasnost CAPD oporavkom funkcije peritoneumske membrane (kT/V urea) između šestog i 12 meseca. Povoljno dejstva rHuEpo na adekvatnost CAPD se ne uočava posle prve godine dijalize.

Primena rHu Epo ne utiče na oporavak ili na očuvanje rezidualne renalne funkcije, a koji su pokazani kod bolesnika koji ne zahtevaju primenu rHuEpo za lečenje anemije i kod kojih je porast hemoglobina bio praćen značajnim oporavkom rezidualne renalne funkcije na kraju prve godine CAPD. Moguće je da porast sistolnog pritiska kod bolesnika na terapiji rHuEpo ima nepovoljno dejstvo na rezidualnu renalnu funkciju.

Pokazali smo da primena rHuEpo ne oporavlja diurezu dugoročno, na osnovu analize definitivog prestanka mokrenja <750 ml/dan tokom višegodišnjeg praćenja (8-92 meseca) 50 bolesnika na CAPD. Takođe, u grupi bolesnika na kontinuiranoj peritoneumskoj dijalizi terapija rHuEpo nije uticala na dugoročno preživljavanje bolesnika. Povoljna dejstva terapije rHuEpo na peritoneumsku membranu u prvoj godini kontinuirane peritoneumske dijalize nisu dugoročna, ali su značajna mera u oporavku bolesnika u prvoj godini kontinuirane peritoneumske dijalize.

Klinika za nefrologiju KCS

GUBITAK PROTEINA NA PERITONEUMSKOJ DIJALIZI – UTICAJ NA MORBIDITET I MORTALITET

A. Bontić

Peritoneumska dijaliza (PD) je opšteprihvaćen, ravnopravan metod zamene bubrežne funkcije kod bolesnika sa terminalnom insuficijencijom bubrega. Njena upotreba obnovila je interesovanje za strukturu peritoneuma i promene koje se dešavaju u toku uremije (1), kao i za ispitivanje uticaja dijalizne tečnosti na membranu peritoneuma (2).

Bolesnici koji započinju PD pokazuje značajnije histološke smetnje, kao što je gubitak mezotelijuma, istanjenje membrane, vaskularna skleroza, hiperplaziju i ove promene su izraženije kod dijabetičara. Promene su povezane sa hipoalbuminemijom i predstavljaju rizik za propadanje metode zamene bubrežne funkcije i povećanom stopom mortaliteta. U veoma ranom stadijumu se dešava tzv. mezotelijalno – mezenhimalnu transdiferencijacija, kada negativni efekti uremijskog miljea, retencije tečnosti i komplikacija dijabetesa dostignu svoj vrhunac pre započinjanja PD. Posledice bioinkompatibilnosti rastvora se ogledaju u povećanoj produkciji vaskularno – endotelog faktora rasta, fibroblastnog faktora rasta, transformišućeg faktora rasta – b i krajnjih produkata glikolizacije (AGEs), što dovodi do vazodilatacije i neoangiogeneze (3, 4).

Tokom PD dijalizatom se gubi i značajna količina proteina i ona iznosi između 5 i 15 g/dan. Gubitak

zavisi od učestalosti i trajanja dijalize, sastava infundovane dijalizne tečnosti, koncentracije proteina u serumu, kao i telesne površine i kliničkog stanja bolesnika. Gubitak proteina se u jednom trenutku stabilizuje i ostaje relativno konstantan sve do epizode peritonitisa, kada se povećava gubitak dijalizatom. Glavni transkapilarni put za transport albumina i većih proteina je kroz tzv. velike pore radijusa 250 Å, koje predstavljaju modifikovane interendotelne rascepe (5). Prema teoriji transporta malih molekula, albumini i mikroglobulini mogu istovremeno da prolaze membranu i kroz male pore i kroz veće pore. Suprotno, za transport makromolekula kao što su IgG i IgM su odgovorne veće pore.

Značaj hipoalbuminemije kod PD bolesnika je slabije definisan. Većina, ali ne sve prethodne studije, su pronašle da hipoalbuminemija indikuje lošiju prognozu, hiperkoagulaciju i disfunkciju endotela i doprinosi MIA sindromu (6, 7, 8).

Bolesnici na PD koji imaju brze transportne karakteristike imaju i paradoksalno povišenu stopu mortaliteta i morbiditeta (9, 10, 11). Pre svega, brzi transporteri imaju gubitak ultrafiltracije zbog brze apsorpcije glukoze kroz peritoneumsku membranu, sa posledičnom hipervolemijom i hipertenzijom. Drugo, oni imaju povećan broj velikih transportnih pora, što vodi do gubitka proteina i do posledične malnutricije. Konačno, primećeno je da brzi transporteri imaju hipoalbuminemiju već na prvom testu za ispitivanje transportnih karakteristika peritoneuma mesec dana posle starta dijalize, kao i da je hipoalbuminemija moćan prediktor mortaliteta. Za dijabetičare se dugo smatralo da imaju brze i umereno brze transportne. Biopsija peritoneuma kod bolesnika koji još uvek nisu započeli PD je pokazala veći stepen gubitka mezotelijalnih ćelija, inflamatornu infiltraciju peritoneuma, istanjenje mezotelijuma. Ovakve histološke potvrde pre starta PD mogu dati objašnjenje za veći gubitak proteina bolesnika sa brzim transportnim karakteristikama koji upravo započinju PD. Sam pronalazak da su brzi transporteri povezani sa godinama života, tj. sa starenjem, pušenjem i aterosklerozom, podržava teoriju da je povećana propustljivost marker generalizovane kapilarne bolesti.

Ostvarivanje pozitivnog balansa proteina, tj. nadoknada visoko kvalitetnih, esencijalnih amino-kiselina, izbegavanje faktora koji pogoršavaju hroničnu inflamaciju, održavanje euvolemije i smanjenje uticaja bioinkompatibilnih rastvora, rezultiraju boljem preživljavanju bolesnika na PD, kao i uspešnosti same tehnike zamene bubrežne funkcije.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Klinika za nefrologiju KCS

INFLAMACIJA NA PERITONEUMSKOJ DIJALIZI

A. Kezić

Pad bubrežne funkcije kod bolesnika sa hroničnom bolešću bubrega je praćen sistemskom inflamacijom što se u još većem intenzitetu nastavnja i kada se tim bolesnicima započne lečenje hemodijalizama ili peritoneumskim dijalizama (PD). Povećana sistemska koncentracija proinflamatornih citokina je posledica njihovog povećanog stvaranja u uremijskom miljeu i smanjenog uklanjanja bubrezima. Dodatno, kod bolesnika na PD uslovi peritoneumske dijalize i peritonitisi dodatno povećavaju inflamaciju. Inflamacija predstavlja značajan problem jer je povezana sa malnutricijom i kardiovaskularnim morbiditetom. Kod bolesnika na PD, inflamacija se može posmatrati na sistemskom i lokalnom nivou. Značajno povišene vrednosti CRP se nalazi kod 65% bolesnika na PD, iako nije bila identifikovana infekcija uzrokovana određenim bakterijskim uzročnikom. Brojne studije su pokazale da je duži period lečenja peritoneumskim dijalizama povezan sa većom koncentracijom interleukina 6 (IL-6), kako na sistemskom, tako i na lokalnom, intraperitonealnom nivou. Konvencionalne tečnosti za hemodijalizu se karakterišu kiselim sredinom, visokom koncentracijom laktata, visokom osmolalnošću i značajnim prisustvom degradacionih produkata glukoze. Konstantna izloženost peritoneumske membrane ovakvoj sredini uz povremene epizode peritonitisa doprinosi oštećenju peritoneumske membrane sa posledičnim razvojem lokalne inflamacije i u dugotrajnom smislu neželjene posledice koja se manifestuje povećanom brzinom peritoneumskog transporta i smanjenjem ultrafiltracije. Smanjenje oštećenja peritoneumske membrane se može postići upotrebom rastvora za PD koji se karakterišu većom biokompatibilnošću tj. manjim sadržajem degradacionih produkata glukoze i prisustvom bikarbonatnog puferkog sistema. Nekoliko studija je pokazalo da je primena ovakvih rastvora rezultovala u poboljšanom citokinskom profilu i ćelijskim funkcijama uključujući ćelije imunskog sistema i ćelije peritoneumske membrane sa posledičnim očuvanjem peritoneumskog transporta, ali nije pokazano značajno smanjenje sistemske inflamacije. Peritonitis kod bolesnika na PD značajno doprinosi sistemskoj inflamaciji i gubitku efikasnosti i mogućnosti daljeg izvođenja peritoneumske dijalize, te su mere prevencije jako bitne kao i pravovremeno lečenje.

Mada postoje brojni faktori na koje se može uticati u cilju smanjenja inflamacije kod bolesnika na PD, do-

sadašnje studije nisu pokazale jasan terapijski pristup koji to i ostvaruje. U rešenju ovog problema neophodno je poći od rasvetljavanja patogenetskih mehanizama peritoneumske i sistemske inflamatorne kaskade i ispitivanja efekata terapijskih mera koje su usmerene na glavne uzročnike inflamacije.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
KBC Dragiša Mišović – Dedinje

KRVNI SUDOVI PERITONEUMA – POGLED U SISTEMSKU CIRKULACIJU

J. Trbojević Stanković

Peritoneum je kontinuirana, dvolisna membrana koja oblaže unutrašnju površinu zidova trbušne duplje i trbušne organe. Histološka građa peritoneuma je relativno malo proučavana do početka osamdesetih godina prošlog veka, kada je, nakon uvođenja peritoneumske dijalize (PD) kao metode lečenja bolesnika sa terminalnom slabošću bubrega, poraslo interesovanje za morfologiju i fiziologiju ovog organa. Ipak, većina podataka i dalje potiče od istraživanja na eksperimentalnim modelima jer uzimanje uzoraka tkiva ljudi nameće niz etičkih i tehničkih problema.

Peritoneum čine lamina epithelialis (mezotel) i lamina propria (rastresito vezivno tkivo). Vezivno tkivo peritoneuma zdravih osoba ima sve osobine rastresitog vezivnog tkiva, sa krvnim sudovima koji su uglavnom kontinuirani kapilari i venule. Kod bolesnika lečenih PDom uočene su brojne promene građe lamine proprije peritoneuma. Opisuju se edem vezivnog tkiva, umnožavanje kolagenih vlakana i pojava lamelarnih tela u ovom sloju tkiva. Posebno značajan nalaz je multiplikacija bazalne membrane endotela krvnih sudova, sa posledičnim povećanjem debljine njihovih zidova i izmenama drugih morfometrijskih parametara. Ove promene utiču na efikasnost primene peritoneuma u procesu depuracije bolesnika sa terminalnom slabošću bubrega.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Klinika za nefrologiju KCS

PERITONEUMSKA DIJALIZA U LEČENJU REZISTENTNE KONGESTIVNE SRČANE INSUFICIJENCIJE

B. Stojimirović

Rezistentna kongestivna srčana insuficijencija udružena je sa velikom smrtnošću i značajno doprinosi prijemu u bolnicu. Kao prva linija lečenja za uklanjanje tečnosti savetuju su se diuretici. Njihova upotreba može da dovede do rezistencije na diuretike, bubrežne

insuficijencije ili elektrolitnih poremećaja. Kod takvih bolesnika ultrafiltracija tečnosti hemodijalizom ili peritoneumskom dijalizom može biti alternativa.

Brojni su razlozi da se za uklanjanje viška tečnosti koristi peritoneumska dijaliza radije nego vantelesna hemofiltracija. Tokom hemodijalize ultrafiltracija je udružena sa poremećenom funkcijom leve komore zbog ponavljanih prolaznih ishemija miokarda. Toga nema tokom blagih ultrafiltracija na peritoneumskoj dijalizi.

Peritoneumska dijaliza omogućava efikasno kontinuirano uklanjanje rastvorenih čestica, posebno natrijuma i kalijuma, i tako obezbeđuje bolju titraciju lekova za srčanu insuficijenciju, posebno blokera sistema renin angiotenzin.

Pristup peritoneumskoj duplji omogućava da se drenira ascit kod bolesnika sa insuficijencijom desnog srca.

Glavna prednost peritoneumske dijalize jeste sporo kontinuirano i više fiziološko uklanjanje vanćelijske tečnosti uz održavanje stabilne hemodinamike.

Peritoneumska dijaliza je tehnički jednostavna i ne zahteva posebnu opremu. Poslednjih decenija studije su pokazale da ova dijaliza kod bolesnika sa rezistentnom kongestivnom srčanom insuficijencijom može da smanji broj i trajanje hospitalizacija i mortalitet, i da popravi kvalitet života.

Zato se smatra da peritoneumska dijaliza predstavlja siguran i efikasan način lečenja bolesnika sa kongestivnom srčanom insuficijencijom.

MINI SIMPOZIJUM: 40 GODINA TRANSPLANTACIJE BUBREGA U KLINIČKOM CENTRU SRBIJE

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Klinika za nefrologiju KCS

ISTORIJA TRANSPLANTACIJE BUBREGA U KLINIČKOM CENTRU SRBIJE

Lj. Dukanović, V. Marković, R. Blagojević, V. Ležaić,
D. Radivojević Đokić, R. Naumović

Prva uspešna transplantacija bubrega u Srbiji urađena je od živog davaoca na Urološkoj klinici u Beogradu 1975. godine pod rukovodstvom profesora Save Petkovića. Članovi prvog tima bili su urolozi Vladimir Petronić i Velibor Marković, vaskularni hirurrg Borislav Vujadinović, nefrolog Vasilije Jovanović, anesteziolog Radmila Gajić, imunolog Aleksandar Dujić, transfuziolozi Nadežda Šušaković, Vukman Gligorović. Dve godine kasnije primljena je prim. dr Ivanka Krasojević Kostić koja stvara tim transplantacionih nefrologa, a 1980. godine formiran Centar za transplantaciju u čiji rad se uključuju mladi urolozi i anesteziolozi, hirurrg Živko Borić i koordinator Dragiša Velimirović.

Prvih deset godina urađene su samo 33 transplantacije bubrega, većina od kadaveričnih davalaca. Da bi se povećao broj transplantacija, profesor Petronić podstiče transplantaciju bubrega od živih srodnika (1988-1990. godine urađeno 98 ovih transplantacija). Tokom ratova na prostoru prethodne Jugoslavije prestaje kadaverična transplantacija, ponovo oživljava 1996, značajnije se povećava od 2007. godine ali nikada ne dostiže zadovoljavajući obim.

Nasuprot tome, rezultati transplantacije bubrega u KC Srbije su uporedivi sa rezultatima drugih. Tim za transplantaciju prati i primenjuje nova dostignuća u ovoj oblasti: 1983. godine započinje primena ciklosporina A, krajem osamdesetih primena poliklonalnih, zatim monoklonalnih (OKT3) antitela, a početak primene novijih lekova morao je da sačeka da prođu 1990-e godine. Primena mikofenolat-mofetila počinje 2001, prografa 2002, rapamuna i novih monoklonalnih antitela 2005. godine. Uvođenje efikasnih imunosupresivnih lekova i metoda (plazmafereza uvedena 1984, donor specifične transfuzije 1990. godine) omogućilo je transplantacije kod bolesnika sa visokim imunskim rizikom, uključujući i transplantaciju između ABO nepodudarnog davaoca i primaoca (2004), kao i transplantacije od starih davalaca.

Članovi tima za transplantaciju bubrega vredno se bave naučno-istraživačkim radom: dva naučno-istraživačka projekta (1996-2005), pet doktorskih disertacija, četiri magistarske teze, udžbenik „Transplantacija bubrega“ (2003), preko 50 radova objavljenih u časopisima od kojih su neki visoko citirani.

Tokom proteklih 50 godina u Kliničkom centru Srbije razvijao se i usavršavao tim za transplantaciju bubrega koji zahvaljući samopregornom radu i neprekidnom praćenju savremenih dostignuća postiže rezultate kojima se može pohvaliti.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Klinika za urologiju KCS

HIRURŠKI ASPEKTI TRANSPLANTACIJE BUBREGA

Z. Džamić

Zahvaljujući kvalitativnom poboljšanju hirurške tehnike, ali i napretku u oblasti imunosupresije, opšta stopa komplikacija transplantacije bubrega manja je od 5%.

Stopa perioperativnih komplikacija kreće se od 15-20% i one se mogu razvrstati u nekoliko kategorija:

- opšti sporedni efekti imunosupresije (infekcije i maligne bolesti),
- sporedni efekti imunosupresije (septične ulceracije, pankreatitis, diabetes mellitus, aseptična nekroza kostiju, osteoporoza sa spontanom frakturama, pojava Cushingoida, gastrointestinalna krvarenja, psihoneurotski sindrom)
- tehničke komplikacije (urološke i vaskularne),
- endokrinološke komplikacije (diabetes mellitus, sekundarni hiperparatireoidizam),
- kardiovaskularne komplikacije (hipertenzija, infarkt miokarda, tromboembolizam, cerebrovaskularni akcidenti),
- lokalne komplikacije (akutna tubularna nekroza, akutna kortikalna nekroza, de novo nefritis, ruptura grafta, limfocela, incizionarna hernija),
- gastrointestinalne komplikacije (peptične ulceracije, opstrukcija tankog creva, perforacija kolona, ileus i opstipacija, pankreatitis, apendicitis),
- kožne komplikacije

KOMPLIKACIJE	Neposredne (<7dana)	Rane (<30dana)	Kasne (>30dana)
PARENHIMSKE	Akutna tubularna nekroza Odbacivanje (hiperakutno, akcelirano akutno, akutno)	Akutno odbacivanje	Akutno odbacivanje, Hronično odbacivanje, Ciklosporinska Nefrotoksičnost, Rekurentne bolesti Infekcija
VASKULARNE	Tromboza renalne vene Tromboza renalne arterije	Tromboza renalne vene	Stenoza renalne arterije
UROLOŠKE	Ureteralni edem	Urinarna fistula Urinom	Ureteralna striktura
TEČNE KOLEKCIJE	Hematom Apsces	Urinom	Limfocela
NEOPLAZME			Kožni maligniteti
JATROGENE	Hemoragija posle biopsije Renalna AV fistula Pseudoaneurizma		

- plućne komplikacije
- koštano-mišićne komplikacije (osteoporoza, aseptična nekroza kosti, artralgijska, sinovitis),
- neurološke komplikacije,
- okulističke komplikacije,
- hematološke komplikacije,
- metaboličke komplikacije.

Komplikacije koje uzrokuju disfunkciju grafta, posle transplantacije bubrega, mogu biti klasifikovane u odnosu na period nastanka i u odnosu na svoje poreklo:

Rane hirurške komplikacije, posle transplantacije bubrega, ekstenzivnije su u odnosu na hirurške komplikacije posle tipičnih hirurških procedura. Ova razlika proizilazi ne samo iz obilja hirurških specifičnosti transplantacije bubrega, već i iz kompleksnosti čitave transplantacione procedure. Za adekvatno zbrinjavanje ranih hirurških komplikacija od suštinskog je značaja rana dijagnostika i adekvatna terapija.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Klinika za nefrologiju KCS

IMUNOSUPRESIVNA TERAPIJA POSLE TRANSPLANTACIJE BUBREGA

R. Naumović

Zahvaljujući savremenim imunosupresivnim lekovima značajno je smanjena učestalost akutnih odbacivanja a jednogodišnje preživljavanje alografta je odlično. Uprkos tome, dugotrajno preživljavanje presađenog bubrega je ostalo ne promenjeno, a vodeći uzroci gubitka presađenog bubrega su i dalje hronična nefropatija alografta i smrt bolesnika sa funkcionalnim alograftom.

Optimalna primena imunosupresivnih lekova na-

kon transplantacije bubrega podrazumeva balans između dovoljnog imunosupresivnog dejstva i minimalne toksičnosti ovih lekova, kako u smislu nefrotoksičnosti, tako i u smislu potenciranja nastanka infekcija i maligniteta. Kalcineurinski inhibitori (KNI) se smatraju glavnim uzročnicima hroničnih histoloških promena alografta (intersticijska fibroza i atrofija tubula) i njegove insuficijencije zbog čega se poslednjih godina pokušava sa imunosupresivnim protokolima koji podrazumevaju ili njihovu minimizaciju ili potpuno isključivanje iz terapije doza ovih lekova. Medjutim najnovija ispitivanja ukazuju da KNI nisu jedini razlog ovih dešavanja, već da u nastanku hroničnih promena alografta značajno mesto zauzima i hronično antitelima posredovano odbacivanje. Indukciona terapija se preporučuje kao obavezni deo imunosupresivnih protokola naročito kod visoko rizičnih bolesnika. U isto vreme, smatra se da primena indukcione terapije omogućava minimizaciju ili isključivanje drugih imunosupresivnih lekova, na prvom mestu kortikosteroida i KNI, čime se izbegava ili smanjuje njihova toksičnost. Medjutim, primena indukcionih imunosupresiva može dovesti do veće učestalosti infekcija i maligniteta nakon transplantacije. Zbog toga, postoji stalna težnja da se pronadje novi imunosupresivni lek koji će biti dovoljno efikasan, a istovremeno i netoksičan. Postoje velika očekivanja od novijih imunosupresivnih lekova kao što su alemtuzumab ili belatacept, medjutim njihova efikasnost i bezbednost se tek moraju potvrditi kroz celike i dobro dizajnirane studije, naročito u pogledu dugotrajnog preživljavanja alografta.

Aktuelni imunosupresivni protokoli su bazirani na rezultatima Symphoni studije i preporukama KDIGO vodiča i podrazumevaju indukcionu terapiju prven-

stveno monoklonskim antitelima, a kao terapiju održavanja kombinaciju preparata mikofenolične kiseline i kalcineurinskih inhibitora sa ili bez steroida. Ovaj vodič predstavlja samo okvir za razmatranje, a terapiju treba individualizovati u skladu sa svakim bolesnikom posebno, iskustvom centra kao i materijalnom situacijom. Istovremeno se pokšava sa protokolima koji podrazumevaju kombinaciju malih doza KNI i mTOR inhibitora u cilju poboljšanja dugoročnog preživljavanja i bolesnika i alografta. Preliminarni rezultati su obećavajući, a rezultate dugoročnog preživljavanja ćemo imati tek za nekoliko godina.

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

INFEKCIJE POSLE TRANSPLANTACIJE BUBREGA

S. Simić Ogrizović

U poslednjih dvadesetak godina značajno je opala incidenca akutnih odnacenja posle transplantacije bubrega zahvaljujući potentnim imunosupresivnim (IS) lekovima ali se istovremeno beležio porast pojačane osetljivosti recipijenata na oportunističke infekcije kao i porast maligniteta. Takođe, u poslednje vreme su promenjeni i tipovi uzročnika infekcija jer je profilaktička antibiotska terapija deo većine protokola koji se primenjuju u ranom posttransplantacionom periodu te je smanjena učestalost infekcije CMV i Pneumocystis carinii ali sa druge strane javljaju se novi klinički sindromi izazavani poliomavirusima (BK nefropatija) i rezistentnim mikroorganizmima.

Činjenica je da recipijenti sa transplantiranim bubregom imaju manji rizik od pojave infekcije nego recipijenti drugih solidnih organa zbog mogućnosti optimizacije same operacije i bolesnika ali i pored toga infekcija ostaje značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta recipijenata (18.8% -USA renal data system).

Kakarkateristično je da se rizik od infekcije pojedinim mikorganizmima menja tokom posttransplantacionog perioda pre svega zbog modifikacije IS terapije. U prvom mesecu posle operacije češće se javljaju infekcije vezane za hiruške komplikacije, kataterizaciju i stentove i najčešće su to infekcije urinarnog trakta. U periodu 1-6 meseci infekcije su povezane sa povećanim doziranjem IS i karakterišu ih infekcije sa imunomodulirnim virusima kao što su CMV, HHV, HBV, HCV i EBV. Sa druge strane ovi virusi povećavaju osetljivost na oportunističke infekcije menjajući ekspresiju citokina ali povećavaju i mogućnost odbacivanja i razvoja limfoproliferativnih bolesti. Posle 6 meseci od transplantacije IS se smanjuju i minimizuju

u kasnijem posttransplantacionom periodu i ukoliko je funkcija alografta dobra i stabilna, infekcije imaju iste karaktersike kao i infekcije u opštoj populaciji.

Potrebno je napomenuti da je kod transplantiranih bolesnika mnogo teže prepoznati infekciju nego kod osoba koji nemaju kompromitovan imuni sistem jer su znaci i simptomi značajno smanjeni a sa druge strane infekcija ima rapidni tok. Takođe, antibiotska terapija veoma često ima toksične efekte i može biti u intereakciji sa IS lekovima.

Epidemiološki, infekcija posle transplantacije može imati poreklo a. od donora; b. recipient; c. iz spoljne sredine i može d. biti nozokomijalna. Imajući ovo u vidu a u cilju prevencije posttransplantacionih infekcija veoma je važna detaljna pretransplantaciona obrada i i recipienta kao i primena preventivnih mera u posttransplantacionom periodu ali i edukacija bolesnika.

U bliskoj budućnosti očekuje se razvoj još osetljivijih mikrobioloških i imunih eseja kao i genomskih i proteomskih markera koji bi omogućili svakom bolesniku individualizaciju profilaktičke strategije i lečenja posttransplantacionih infekcija.

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

UTICAJ KVALITETA ORGANA NA ISHOD TRANSPLANTACIJE BUBREGA

M. Laušević

U poslednjim decenijama je predoženo više načina kvantifikovanja kvaliteta alografta bubrega sa ciljem da se predvidi rani i kasni ishod transplantacije bubrega.

Prva definicija donora na osnovu proširenih kriterijuma nastala je procenom relativnog doprinosa četiri faktora rizika za kraće preživljavanje alografta: starost donora, hipertenzija, cerebrovaskularni insult kao uzrok smrti i povišen terminalni kreatinin. Kombinacije 2 ili više od 4 faktora rizika definišu verovatnoću gubitka alografta, a pojam marginalnog donora podrazumeva da je ona najmanje 1,7 puta veća u odnosu na verovatnoću gubitka alografta standardnog donora. Nybergov skor donora procenjuje kvalitet alografta bubrega na osnovu 7 karakteristika donora i postupka transplantacije: starost, podatak o hipertenziji i dijabetesu, uzrok smrti, terminalni kreatinin, vreme hladne ishemije i promene na arterijama bubrega, a kombinacije ovih faktora definišu kategorije kvaliteta A, B, C i D. Pessione skor je istakao značaj uklapanja osobina donora i primaoca. Indeks profila donora bubrega (KDPI) kvantifikuje relativni rizik insuficijencije alografta bubrega u poređenju sa alograftom koji potiče od prosečnog donora eksplantiranog tokom godine koja prethodi transplantaciji.

Za sve patohistološke bodovne sisteme zajedničko je da procenu zasnivaju na procentu sklerotičnih glomerula, stepenu hroničnih promena tubulointersticijuma i hroničnih promena na krvnim sudovima.

Bodovni sistemi koji kombinuju kliničke osobine donora i patohistološke osobine alografta bubrega na-

stali su na osnovu analize rezultata u pogledu funkcije alografta bubrega na kraju prve posttransplantacione godine koji pokazuju najizraženiji uticaj hipertenzije donora, serumskog kreatinina $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ pre transplantacije i glomeruloskleroze u kombinaciji.

MINI SIMPOZIJUM: IZAZOVI NOVIH IMUNOTERAPIJA I TUBERKULOZA

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Klinika za pulmologiju KCS

SAVREMENE MOGUĆNOSTI U DIJAGNOSTICI TUBERKULOZE

V. Škodrić Trifunović, D. Jovanović, V. Mihailović Vučinić

Tuberkuloza (TB) i danas širom sveta predstavlja veliki zdravstveni problem, uprkos postojanju efikasnih programa za njenu kontrolu. Iako se stopa mortaliteta TB u periodu od 1990. do 2013. godine smanjila za čak 45%, prema poslednjem izveštaju Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO), od TB je tokom 2013. godine obolelo devet miliona, a umrlo jedan i po milion ljudi.

Dijagnoza tuberkuloze se postavlja na osnovu kliničkog pregleda (anamneza, simptomi, laboratorijski nalaz), radiografije pluća i mikrobiološke potvrde.

Prema preporukama SZO definitivna dijagnoza tuberkuloze se postavlja na osnovu mikroskopskog nalaza acidoalkoholo rezistentnog bacila u direktnom preparatu sputuma ili drugog dijagnostičkog materijala i izolacije bacila tuberkuloze na odgovarajućoj podlozi, ili na osnovu patohistološke potvrde u biopitičkom materijalu

Rendgenski pregled spada među važne dijagnostičke metode, ali se pomoću njega ne može postaviti sigurna dijagnoza tuberkuloze, jer različita plućna oboljenja mogu pokazati slične radiološke promene. Interpretacija snimaka (RTG i MSCT) u sklopu ostalih kliničkih, mikrobioloških i laboratorijskih nalaza predstavlja osnov za postavljanje dijagnoze TB. Bakteriološka dijagnostika tuberkuloze podrazumeva ponavljanje uzimanje bolesničkog materijala, najčešće sputuma. Za rutinsku dijagnostiku dovoljno je ispitati mikroskopske, kulturelne i biohemijske osobine bacila tuberkuloze. Ukoliko su kulture pozitivne potrebno je učiniti test osetljivosti na antituberkulotike. Osim pregleda direktnog preparata bolesničkog materijala (rezultat dostupan 24 h po uzimanju materijala), svi ostali rezultati konvencionalne dijagnostike dostupni su tek nakon više nedelja.

Konvencionalni pristup u laboratorijskoj dijagnostici TB zasniva se na: izolovanju uzročnika na čvrstim odnosno tečnim hranljivim podlogama, identifikaciji na osnovu mikroskopskih, kulturelnih i biohemijskih

karakteristika i detekciji rasta bacila TB u prisustvu antituberkulotika na hranljivim podlogama. Za izolovanje bacila TB na hranljivoj podlozi i ispitivanje osetljivosti na antituberkulotike potrebno je 4-6 nedelja. Uvođenjem tečnih podloga za ranu detekciju porasta mikobakterija vreme izolovanja iz dostupnog materijala je skraćeno na 9-14 dana, a rezultati testa osetljivosti na antituberkulotike dostupni su za oko 7 dana.

Posebno značajan pomak u laboratorijskoj dijagnostici TB je uvođenje metoda za brzu dijagnostiku tuberkuloze koji se zasnivaju na bržoj detekciji rasta mikobakterija i molekularnim tehnikama.

Novi sistemi za izolaciju mikobakterija koriste selektivne tečne hranljive podloge jer se pomoću njih prisustvo bacila tuberkuloze može znatno brže detektovati na osnovu količine oslobođenog CO₂ ili potrošnje O₂, a ne na osnovu vidljivog rasta bakterija. Uvođenjem ovih sistema brze dijagnostike, vreme za identifikaciju i ispitivanje osetljivosti *M. tuberculosis* na antituberkulotike skraćeno je na tri nedelje.

Od molekularnih metoda za dijagnostiku tuberkuloze koriste se testovi za detekciju *M. tuberculosis* direktno iz bolesničkog materijala. Metode se zasnivaju na: reakciji lančane polimerizacije DNK (PCR), metodama hibridizacije i na metodama ispitivanja rezistencije na izonijazid i rifampicin.

Za kliničku praksu od velikog značaja je da su rezultati dostupni nakon dan-dva.

U cilju postavljanja dijagnoze infekcija izazvanih mikobakterijama, danas su lekaru kliničaru u našoj zemlji, pored kliničko-radiološkog nalaza, dostupni i savremeni segmenti brze dijagnostike.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Klinika za pulmologiju KCS

KLINIČKE MANIFESTACIJE TUBERKULOZE KOD AUTOIMUNSKIH OBOLJENJA

D. Jovanović

Osobe s autoimunskim bolestima, kao što su reumatoidni artritis, ankilozirajući spondilitis, psorijazni artritis, Kronova (Crohn) bolest, ulcerozni kolitis, uveitis i psorijaza, su generalno pod povećanim rizikom od pojave teških infekcija, uključujući i tuberkulozu. To je posledica njihovog imunokompromitova-

nog stanja usled same primarne bolesti, ali takođe i zbog delovanja immunosupresivnih lekova kojima se leče. Sve autoimunske bolesti su zasnovane na značajnom kompleksnom poremećaju imunskog statusa, pa tako, naročito u onih koji imaju izrazito smanjen celularni imunitet, mnogo lakše i češće dolazi do razvoja aktivne tuberkuloze.

S druge strane primena lekova koji se široko primenjuju u lečenju autoimunskih sistemskih bolesti, predstavlja dodatni rizik za razvoj tuberkuloze zbog dodatne supresije naročito ćelijskog imuniteta. Iskustva su pokazala da već dnevne terapijske doze Pronizona od 15mg i više predstavljaju značajan rizik za razvoj aktivne tuberkuloze.

Kliničke manifestacije aktivne tuberkuloze pluća su u ovih bolesnika najčešće netipične, pa se tako sreću oligosimptomatski oblici, pseudotumorske forme, druge neuobičajene radiološke forme tuberkuloze pluća ili pak različite organske lokalizacije limfohematogene tuberkuloze idr. Stoga postoji velika opasnost da se duže vremena simptomi i znaci tuberkulozne infekcije pogrešno prepoznaju kao pogoršanja osnovne autoimunske bolesti, pa intenziviranjem terapije čak tuberkuloza značajno napreduje i može ugroziti život ovih bolesnika. Odatle proističe potreba za postavljanjem sumnje na tuberkuloznu infekciju kod različitih neočekivanih simptoma i znakova bolesti, uz neophodno poznavanje neuobičajenih ispoljavanja tuberkuloze kod obolelih od autoimunskih bolesti.

Da bi se smanjio rizik od pojave tuberkuloze, sve bolesnike bi pre primene terapije, naročito anti-TNFa terapije, trebalo podvrgnuti skriningu na ovo oboljenje. Testiranje u dva koraka podrazumeva PPD test i kvantifernski test. U slučaju pozitivnog nalaza suspektne tuberkulozne infekcije, neophodna je detaljna klinička obrada u pravcu suspektne tuberkuloze.

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

TUBERKULOZA KOD BOLESNIKA KOD KOJIH SE PRIMENJUJE BIOLOŠKA TERAPIJA

V. Mihailović Vučinić, S. Radojević Škodrić

Primena immunosupresivne terapije, a verovatno i samo prisustvo sistemskih ili oboljenja imunog sistema uzrokovanih inflamacijom (immune-mediated inflammatory diseases-IMID) povećali su rizik od razvoja tuberkuloze (TB) kod ovih bolesnika. Posebno je terapija inhibitorima tumor necrosis factora (TNF) značajno povećala oboljevanje od TB među bolesnicima koji se ovom metodom leče.

Ovo je upravo razlog da se detaljno razmotre skrining metode za detekciju latentne TB infekcije (LTBI) kako bi se izbegla pojava klinički manifestnih oblika TB infekcije kod bolesnika kod kojih je indikovana primena anti TNF terapije.

Detaljni skrining kao i terapija LTBI pre započinjanja terapije anti TNF agensima pokazala se kao veoma uspešan metod u smanjenju incidence TB oboljevanja kod ovih bolesnika. Na žalost u nekim regionima sveta gde ovo nije u potpunosti prihvaćeno incidenca TB među ovim bolesnicima je i dalje vrlo visoka. To su pojedine zemlje u kojima su incidenca i prevalenca same TB infekcije i dalje veoma visoke.

Bolesnici koji zbog prirode svoje osnovne imunološke bolesti moraju biti lečeni TNF inhibitorima imaju povećan rizik od razvoja tuberkuloze i to uglavnom mehanizmom reaktivacije latentne TB infekcije (LTBI).

Latentnu TB nije jednostavno dijagnostikovati kod immunosuprimiranih bolesnika, a ovde se upravo radi o bolesnicima koji su već pre anti TNF terapije bili duže vreme kod nekom drugom vrstom immunosupresivne terapije (kortikosteroidi, cito terapija).

Kako bi se utvrdila aktivna TB ili LTBI pre početka terapije TNF antagonistima neophodno je utvrditi eventualne kliničke manifestacije; (akcenat na anamnezu u smislu predhodno lečenih oboljenja pre svega TB, zatim eventualne simptome kao i fizikalni pregled). Radiografija grudnog koša je neophodna, kao i testovi u smislu TB infekcije. Fizikalni pregled mora biti usmeren na traženje simptoma aktivne TB, obzirom da je LTBI asimptomatska. Međutim i sama aktivna TB ponekada može biti bez simptoma, tako da se radiografija grudnog koša (PA) preporučuje za sve bolesnike.

U detaljnije skrining metode spadaju PPD i IGRA testovi koji unose definitivno razjašnjenje problema ko je od bolesnika potencijalni nosilac LTBI i ko može eventualno kasnije tokom terapije TNF antagonistima razviti teške forme manifestne TB infekcije.

MINI SIMPOZIJUM: AKTUELNA DOSTIGNUĆA U SAVREMENOJ GINEKOLOGIJI I AKUŠERSTVU

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Ginekološko akušerska klinika „Narodni front“

FETALNA NEUROSONOGRAFIJA I FETALNA PONAŠANJA

S. Rakić

Ultrasonografsko praćenje neurološkog razvoja fetusa je jedan od najznačajnijih ciljeva u perinatalnoj medicine. Spontana fetalna aktivnost u pretermijskih i terminskih fetusa bi mogla biti indikator fetalne disfunkcije u ranim fazama fetalnog razvoja. Kardinalni pokreti fetusa (CFM) su najčešći i najkompleksniji i mera su fetalne neurološke maturacije.

Fetalna ponašanja predstavljaju fetalnu aktivnost detektovanu ultrazvučnim pregledom. Analiza fetalnih ponašanja doprinosi proceni neurološkog i patološkog fetalnog razvoja. Za potrebe ove analize koriste se 2D, 3D i 4D ultrasonografske tehnike, u zavisnosti od gestacione starosti trudnoće. Iako postoje savremene visokotehnološki razvijene ultrasonografske tehnike, nije uvek moguće direktno analizirati funkcionalni razvoj fetalnog nervnog sistema.

Sproveli smo prospektivnu studiju 100 nekomplikovanih jednoplodnih trudnoća radi praćenja neurološkog razvoja i analize fetalnih ponašanja korišćenjem navedenih ultrasonografskih tehnika.

Embrionalna/fetalna aktivnost u prvom trimestru počinje pokretima koji predstavljaju fundamentalnu ekspresiju rane neuralne aktivnosti u 7.-8. Ng. Sa razvojem kompleksnijih pokreta od 10.-12. ng se kasnije prepoznaju i generalizovani pokreti celog tela. Razvoj vegetativnog nervnog sistema se evidentira u embrionalnoj srčanoj radnji u 5,5. Ng, a potom i kroz evidenciju pokreta gutanja, štucanja, disajnih pokreta i dr.

Prepoznavanje prvih refleksa je mera neurološkog razvoja u drugom i trećem trimestru trudnoće od kojih su refleks hvatanja i mogući Moro refleks dva najznačajnija.

Kada su u pitanju fetalna ponašanja u II trimestru u našem uzorku diferenciraju se dve grupe pokreta: veliki pokreti gornjih ekstremiteta, kao i facijalne ekspresije. Pokret otvaranja očiju se detektuje oko 20. Ng. Za ova ispitivanja su bila neophodna 4D US ispitivanja jer se njima obezbeđuje kvantitet i kvalitet pokreta gornjih ekstremiteta i fetalne facijalne ekspresije.

U trećem trimestru održava se refleks hvatanja, a analiziraju se: pokreti gornjih ekstremiteta prema glavi, pokreti šake prema glavi, ustima, oku, licu i uhu, pokreti glave (izolovana retrofleksija glave i izolovana rotacija glave), kao i izraz lica (izolovano žmirkanje, zatvaranje i otvaranje očiju, zevanje, plaženje jezika, pučenje usta, sisanje i gutanje).

Postoji longitudinalno smanjenje incidence ovih pokreta kako gestacija napreduje kao i njihovo ciklično smenjivanje u periodu 36-40 ng.

Ultrasonografske tehnike su značajan instrument u praćenju fetalnog neurološkog razvoja i praćenju fetalnih ponašanja. Naša studija je pokazala da se nakon generalizovanih pokreta u I trimestru javljaju izolovani pokreti ekstremiteta, čija incidenca raste do 14. ng. Prvi znak razvoja vegetativnog nervnog sistema je evidencija srčane radnje u 5,5. Ng. Prvi motorni refleks je refleks hvatanja u 11,4. ng, čija incidenca postepeno opada u II i III trimestru. Faze mira i aktivnosti su ciklične u odnosu 1:2. U perspektivni će poseban značaj imati istraživanja fetalne cerebralne cirkulacije i fetalnih facijalnih ekspresija u II i III trimestru.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Ginekološko akušerska klinika „Narodni front“

MINIMALNO INVAZIVNA ENDOSKOPSKA HIRURGIJA U TRETMANU INFERTILITETA

M. Vasiljević

Indikacije za operativnu video-laparoskopiju u infertilitetu su najčešće: korektivne operacije na tubama, endometrioza jajnika i peritoneuma, ciste i solidni tumori jajnika, sindrom policističnih jajnika klomifen rezistentan, miomi materice, operacije ektopične trudnoće. Korektivne laparoskopske operacije na tubama se rade kod blagih i srednje teških stepena oštećenja tuba. Procenat uspešnosti posle video-laparoskopskih procedura je 35-40%. Hirurške tehnike koje se primenjuju na tubama u cilju otklanjanja i lečenja uzroka infertiliteta su a) Adheziolize i b) Salpingoplastike. Procenat intrauterusnih trudnoća nakon salpingo-ovariolize je od 50% -60% a ektopičnih trudnoća od 3 -5%. Salpingostomija predstavlja

kreiranje novog otvora na tubi kod kompletno okludiranog distalnog kraja tube. Procenat intrauterusnih trudnoća nakon operacije hidrosalpinksa I stepena je 30-50 %, a ektopičnih trudnoća 2-8%. a kod hidrosalpinksa II stepena 20-40% intrauterusnih trudnoća i 12-16% ektopičnih trudnoća. Tubo-tubarna anastomoza predstavlja anastomozu koja se izvodi na tubama u tretmanu okluzije. Posle ovih operacija procenat intrauterusnih trudnoća je od 10%-30% a ektopičnih trudnoća od 10 %-15%. Fimbrioplastika predstavlja rekonstrukciju fimbrija i infundibuluma tube. Procenat intrauterusnih trudnoća nakon fimbrioplastike je od 40-60% a procenat ektopičnih trudnoća 5-8%. Kod postojanja endometriotičnih cista na jajniku mogu da se primenjuju dve tehnike. Jedna je cistotomija a druga je cistektomija. Procenat recidiva posle cistotomije je 30-40% a posle cistektomije oko 6%. Ognjišta endometrioze na peritoneumu se mogu ukloniti oštro resekcijom makazama ili elektrohirurgijom tj endokoagulacijom bipolarnom strujom. Kod duboke infiltrujuće endometrioze radi se radikalna laparoskopiska ekscizija ovih lezija. Benigni tumori jajnika se uklanjaju u celini laparoskopiskim putem. Kod infertilnih žena sa policističnim jajnicima koji su klomifen rezistentni može da se radi laparoskopiski ovarijalni drilling. Laparoskopiskim putem se uklanjaju intramuralni miomi veličine do 6cm i subserozni miomi koji mogu biti i veći od 10 cm. Stopa trudnoća posle laparoskopiske miomektomije je 50-60%, vaginalnih porođaja 40-60%, carskih rezova 30-35%, postoperativnih adhezija 20-40% i konverzija u laparotomiju 1-3%. Laparoskopiski hirurški zahvati koji se izvode kod tubarne ektopične trudnoće su: laparoskopiska salpingotomija, laparoskopiska fimbrijalna evakuacija i laparoskopiska salpingektomija. Učestalost intrauterusnih trudnoća nakon ovih operacija je 50-60% a ektopičnih 12-18%. Operativna video-histeroskopija zauzima značajno mesto u tretmanu patoloških promena u šupljini materice kod infertilnih žena. Indikacije za operativnu video-histeroskopiju u infertilitetu su: a) intrauterusna patologija kao što su endometrijalni polipi, submukozni miomi, adhezije materične šupljine i septum uterusa, b) biopsija endometrijuma, c) metroplastika T forme uterusa i d) tubarna sterilizacija. Endometrijalni polipi su prisutni u 20% infertilnih žena. Uvek ih treba odstraniti histeroskopiskim putem jer mogu biti uzrok infertiliteta ometanjem implantacije. Histeroskopiska miomektomija se radi kod submukoznih mioma materice. Oni mogu biti tipa O, I i II.. Histeroskopski se odstranjuju submukozni miomi veličine $\leq 6\text{cm}$ Nakon miomektomije 70% žena zatrudni a kod 3% se javljaju recidivi. Kod postojanja

septuma uterusa radi se histeroskopiska resekcija septuma. Procenat spontanih trudnoća posle resekcije septuma je od 40-45%. Kod postojanja endouterinih adhezija radi se histeroskopiska resekcija adhezija. U 10% slučajeva radi se reintervencija. Komplikacije operativne video-histeroskopije mogu biti intraoperativne i postoperativne.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Ginekološko akušerska klinika „Narodni front“

ETIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA KOD HABITUALNIH POBAČAJA

Ž. Miković

Pobačaj predstavlja najčešću komplikaciju trudnoće, a oko 50% svih trudnoća završi pobačajem. Posle implantacije se izgubi 31% trudnoća, a 12 – 15% dijagnostikovanih trudnoća završi pobačajem. Dva ponavljena pobačaja se sreću kod 5%, a više od tri kod 1% parova. Po definiciji American Society for Reproductive Medicine ponavljani habitualni pobačaji predstavljaju dva ili više neuspelih trudnoća koje i ne moraju da budu uzastopne.

Klasifikacija ponavljanih pobačaja je različita i najčešće nije etiološka. Po vremenu nastanka se mogu podeliti na rane (do 10 ng) i kasne (nakon 10 ng).

Habitualni pobačaji predstavljaju jedan od najvećih izazova u perinatalnoj medicini. Ova stanja mogu uticati na emotivno stanje i psihičko zdravlje pacijentata. S druge strane nedovoljno je pouzdanih podataka za pravilnu evaluaciju ovih pacijenata. Prognoza zavisi od ishoda prethodnih trudnoća. Ukoliko se radi o ponavljanim habitualnim pobačajima nepoznate etiologije, šanse za uspešnu narednu trudnoću su 75%, a ukoliko se radi o antifosfolipidnom sindromu, šanse povoljnog uspeha su preko 90%. Faktori rizika za nastanak ponavljanih pobačaja su prethodni FMU, anomalije ploda, sterilitet, kao i postojanje ponavljanih pobačaja, pretermijskih porođaja i IUZR ploda u porodici.

Poznati uzroci habitualnih pobačaja su: 1. Strukturne hromozomske aberacije, 2. Neke od uterusnih anomajila, 3. Antifosfolipidni sindrom i 4. Teži endokrini poremećaji. Veliki je broj još nedokazanih uzroka, a i terapijsko delovanje u ovim slučajevima je često empirijsko.

Uprkos detaljnom ispitivanju uzrok habitualnih pobačaja je poznat samo kod oko polovine slučajeva.

Od izuzetne je važnosti postavljanje algoritama ispitivanja i protokola lečenja u ovim slučajevima.

EVOLUCIJA U DIJAGNOSTICI I TERAPIJI KARCINOMA JAJNIKA

V. Pažin

Svet se ubrzano menja. U razvijenim zemljama se mortalitet od raka smanjuje, zahvaljujući brojnim faktorima. Prema podacima Nacionalnog instituta za rak SAD, vidan je trend smanjenja incidence obolelih od raka jajnika. Iako je značajan napredak učinjen, rak je još uvek jedan od najvećih izazova za zdravstveni sistem svake zemlje. Prema podacima Globocan-a, Srbija je među prvim zemljama u Evropi po oboljevanju i smrtnosti u odnosu na rak jajnika.

Rak jajnika nije najčešći, ali je svakako najsmrtonosniji ginekološki malignitet. Nespecifična simptomatologija rezultuje kasnim postavljanjem dijagnoze, a to dalje sužava terapijske mogućnosti. Vrh incidence je između 65 i 75 godina starosti, ali se danas sve češće ova dijagnoza postavlja i kod mladih žena. Napredak u raznim aspektima dijagnostike i lečenja raka jajnika doprineo je promeni ishoda za pacijente obolele od ove bolesti. Pобољшанја razumevanja raka jajnika počela su nešto pre osamdesetih godina prošlog veka, da bi se krajem dvadesetog i početkom dvadeset prvog veka razvoj dijagnostike, bazične nauke i terapije jako ubrzali.

Pre svega definisani su faktori rizika, kao i faktori koji deluju protektivno. Pобољшана je rana detekcija i pronađeni su biomarkeri. Načinjen je napredak u radiološkoj i ultrasonografskoj dijagnostici. Uspostavljen je hirurški „zlatni standard lečenja“. Usvojeni su konsenzusi o citoreduktivnoj hirurgiji. Radioterapija je praktično izbačena iz terapijskog pristupa. Hemoterapija je doživela potpunu dominaciju nad drugim dodatnim vidovima lečenja. Ustanovljena je intraperitonealna citostatska terapija. Pronađeno je novo oružje u borbi protiv ove bolesti, biološka terapija.

Primena novih saznanja omogućila je i u našim uslovima poboљшanje lečenja i ishoda za pacijente obolele od raka jajnika. Organizacija ginekološke onkološke službe po ugledu na vodeće svetske centre, uz primenu i uvođenje novih terapijskih agenasa omogućila bi korak dalje u odnosu zdravstvenog sistema prema ovom problemu. Neophodan preduslov za napredak svakako se očekuje od stvaranja i implementacije jedinstvene baze podataka za ginekološke onkološke pacijente.

SAVREMENA DOSTIGNUĆA U DIJAGNOSTICI I TRETMANU GESTACIJSKIH TROFOBLASTNIH NEOPLAZIJA

B. Nikolić

Gestacijske trofoblastne neoplazme (GTN) predstavljaju poremećaj fertilizacije i najčešće se javljaju kod žena mlađih od 20 i starijih od 40 godina. U najvećem broju slučajeva radi se o benignim neoplazmama. Benigne forme GTN javljaju se kao kompletna i parcijalna hidatidiformna mola, a maligni oblici kao invazivna mola, horiokarcinom i trofoblastni tumor ležišta posteljice.

Široka upotreba ultrazvuka u ginekologiji i akušerstvu omogućila je rano postavljanje dijagnoze molarne trudnoće, što utiče na uspešnost tretmana, doprinosi visokom stepenu izlečivosti pacijentkinja sa malignom GTN (98-100%) i prevenciji reproduktivnog zdravlja. Dosadašnja iskustva pokazala su da neki oblici gestacijskih trofoblastnih neoplazmi imaju karakterističnu ultrazvučnu sliku sa visokim stepenom pouzdanosti. Vrednost humanog horionskog gonadotropina u serumu pacijentkinje i dalje ima najveći značaj i pouzdan je parametar u praćenju toka lečenja i izlečenja, kao i nastajanja i progresije maligne trofoblastne bolesti.

Stožiranje i stadiranje GTN sprovodili smo u skladu sa FIGO klasifikacijom iz 2000. godine. Do 2000. godine u praksi se koristila WHO klasifikacija.

U period 2000.-2009. godine u našoj Klinici su hospitalizovano je 115 pacijentkinja sa dijagnozom GTN ((5,15,18,12,13, 17, 4, 10,8..)) od kojih se u 17 slučajeva razvila maligna GTN (Chorioca-9 Invas mol-7, placental site-1). Starosna dob GTN pacijentkinja bila je 16-54 godine.

Poređenja radi, u petogodišnjem periodu pre bombardovanja bivše Jugoslavije kasetnim bombama sa osiromašenim uranijumom registrovan je 21 slučaj GTN (8,5,4,2,2), a samo se kod 2 pacijentkinje radilo o malignoj GTN. Sve pacijentkinje su bile u reproduktivnom dobu, starosti 22-31 godine.

U petogodišnjem periodu do juna 1999 hospitalizovana je 21 pacijentkinja sa istom dijagnozom od kojih je u 2 slučaja potvrđena maligna GTN.

Naša iskustva, koja su u skladu sa podacima iz literature, ukazuju na to da ultrazvučni model gestacijske trofoblastne neoplazme, posebno malignih oblika, ne postoji, pa različiti ultrazvučni nalazi kod pacijentkinja sa potvrđenom malignom GTN predstavljaju samo neke od mogućih ultrazvučnih slika koje maligna GTN može dati.

Praćenje dinamike pada vrednosti beta-subjedinice humanog horionskog gonadotropina (beta hCG) u serumu pacijentkinje nakon evakuacije molarnog tkiva pouzdan je pokazatelj efikasnosti lečenja, dok dinamika rasta vrednosti beta hCG u serumu nakon vakuum aspiracije i evakuacije molarnog tkiva ukazuje na trofoblastnu aktivnost i moguć razvoj i progresiju maligne gestacijske trofoblastne neoplazme.

Gestacijske trofoblastne neoplazme mogu prerasti u maligni oblik sa procentom rizika koji iznosi oko 20%. Razvoj i širenje maligne GTN ne prati karakteristična ultrazvučna slika, što otežava dijagnozu, a ultrazvučnu dijagnostiku svrstava u dijagnostičke procedure sa relativnom vrednošću. Tehničko i tehnološko unapređenje ultrazvučnih aparata i primena transvaginalnog Dopplera u ginekologiji omogućila je rano uočavanje promena u strukturi zida uterusa, promena u vaskularizaciji, kao i lociranje polja sa izraženom neoangiogenezom koja prati maligni proces.

Ishod lečenja malignih GTN

1. Histerektomija I (32g)
2. Histerotomija I
3. Chemo Th 17 (maligne GTN + protektivne doze..) mono/polychemoTh
4. Smrtni ishod -0

Nakon sprovedene terapije, moguće je planirati trudnoću što potvrđuje pozitivan ishod lečenja kod prikazanih GTN pacijentkinja, a da je moguće i očuvanje reproduktivnog zdravlja potvrđuje to, što su se 3 GTN pacijentkinje, nakon lečenja, u terminskoj trudnoći porodile u našoj ustanovi.

*Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Ginekološko akušerska klinika „Narodni front“*

SAVREMENI PRISTUP U TRETMANU VEZIKOVAGINALNIH FISTULA

D. Stanojević

Neprirodna komunikacija između mokraćne bešike i vagine može nastati nakon porođaja, ginekoloških ili drugih operacija, terapije jonizujućim zračenjem i destrukcije vezikovaginalnog zida izazvane tumorom ili traumom. Fistule koje nastaju nakon porođaja (tokogene) mogu biti prouzrokovane dugotrajnim ili porođajem završenim nekom od akušerskih operacija.

Po lokalizaciji fistule mogu biti visoke ukoliko polaze od fundusa mokraćne bešike, srednje ukoliko nastaju neposredno iza trigonuma mokraćne bešike i niske ukoliko su u visini trigonuma i vrata mokraćne bešike.

Cilj ovog rada je da prikaže rezultate lečenja odnosno zatvaranja vezikovaginalne fistule metodom po Marcijusu (Martius).

Zatvaranje vezikovaginalne fistule originalnom metodom po Marcijusu podrazumeva pristup kroz vaginu. Tom prilikom se kroz otvor fistule u mokraćnu bešiku ubaci urinarni kateter (Foly), čiji se balon naduva. Povlačenjem katetera prema spolja fistula se učini pristupačnom za operaciju. Potom se na oko pola centimetra od otvora fistule u krug opseče sluzokoža vagine i odvoji vaginalni zid od mokraćne bešike u širinu oko 2-3 cm. Kateter se odstrani, a otvor na mokraćnoj bešici zatvori pojedinačnim šavovima od resorptivnog konca, tako što se opsečeni vaginalni zid koji je ostao oko otvora fistule na zidu mokraćne bešike savija ka mokraćnoj bešici. Tom prilikom se obično ne prošiva zid mokraćne bešike te nema opasnosti od eventualnog prošivanja uretera, mada je uputno pre operacije u uretere cistoskopski ubaciti sonde.

Kada je otvor fistule zatvoren duž velike stidne usne koja je bliža otvoru fistule načini se uzdužni rez od Venerinog brega do sredine usne i masno tkivo iz velike usne u dužini od oko deset centimetara izdvoji na vaskularnoj peteljci. Od sredine velike stidne usne načini se tunel ispod zida vagine sve do zatvorenog otvora fistule i kroz nastali tunel ubaci masno „jastučić“ (masno vaskularizovano tkivo) koje prekrije zatvoreni otvor fistule na mokraćnoj bešici i tu se ušije sa jednim ili dva pojedinačna šava od resorptivnog konca. Zatim se preko tako ušivenog masnog tkiva zтвори otvor na vagini pojedinačnim šavovima. Presečena velika stidna usna se takođe ušije pojedinačnim šavovima. U mokraćnu bešiku se ubaci kateter koji tu ostaje 4 nedelje. Ova operativna tehnika je primenjena kod 20 žena. Kod jedne od njih je fistula nastala posle carskog reza, nakon čega je dva puta bila urološki bezuspešno lečena. Među njima je bila i jedna devojčica koja se akcidentalno povredila, a 18 žena je imalo fistulu nakon histerektomije. Sve pacijentkinje su ostvarile urednu mikciju nakon operativnog tretmana.

Vezikovaginalne fistule su neprijatne komplikacije, kako za bolesnice, tako i za lekare. Lečenje vezikovaginalnih fistula je hirurško. Povrede mokraćne bešike, koje se uoče prilikom operacije, treba odmah zbrinuti kako ne bi kasnije došlo do fistule. Običaj da ginekolozi operišu fistule vaginalnim, a urolozi transvezikalnim putem nije više pravilo. Način zbrinjavanja zavisi od njihove lokalizacije. Niske fistule, neke srednje, kao i uretrovaginalne treba zatvarati kroz vaginu, a mi smatramo da je metoda po Marcijusu efikasna.

Za hirurško lečenje fistule važno je da protekne vreme od 2-3 meseca od nastanka fistule da se sanira infekcija i fistula „konsoliduje“, pa se tek onda pristupa operaciji.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Ginekološko akušerska klinika „Narodni front“

PRIMENA 3D I 4D ULTRAZVUČNIH TEHNOLOGIJA U PERINATOLOGIJI I GINEKOLOGIJI

A. Jurišić

Početak 21. veka sa razvojem kompjuterske tehnologije i obrade slike 3D/4D, ultrazvučna dijagnostika dobija značajno mesto u pogledu dijagnostike u perinatologiji a i u ginekološkoj dijagnostici.

Od 2004. godine u upotrebi su i specijalne 3D tehnike koje prikazuju skenirani 3D volumen na način kako se slika prikazuje na CT ili NMR. Ova tehnika koja se zove 3D multislice ultrazvuk omogućava nam detaljnu analizu odskeniranih organa u ginekologiji posebno analizu morfologije uterusa i detekciju anomalija uterusa a takođe i detaljnu analizu tumora uterusa i ovarijuma u cilju procene rizika maligniteta i preoperativne analize radi pravilnog odabira obima operativnog zahvata.

Primena 3D/4D ultrazvuka i naprednih 3D tehnika u perinatologiji omogućava nam detaljnu analizu razvoja ploda, razvoja fetalnog CNS-a i detekciju anomalija CNS-a koje se teško dijagnosticuju u 2d tehnici kao što je agenezijacorporisacallosa, morfološke anomalije na licu sa rascepima mekih tkiva gornje usne, vilice i tvrdog nepca. Defekti neuralne cevi takođe se mogu otkriti i analizirati u drugom trimestru i utvrditi tačan stepen promena koji je važan za procenu daljeg razvoja trudnoće. Anomalije urinarnog trakta kod fetusa takođe predstavljaju mesto primene 3D ultrazvučne tehnologije, jer se primenom posebno 3D multislice tehnike može detaljno analizirati morfologija urogenitalnog trakta i proceniti stepen i obim detektovanih anomalija.

Primena 3D/4D ultrazvučne tehnologije omogućava pouzdanu detekciju anomalija kod fetusa, pruža mogućnost da se pojedine anomalije potvrde ranije u nižoj gestaciji a takođe daje visoku dijagnostičku pouzdanost u ginekologiji posebno u detekciji anomalija uterusa i analizi adneksalnih promena.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Ginekološko akušerska klinika „Narodni front“

MOGUĆNOSTI HIPERBARIČNE OKSIGENACIJE U TERAPIJI INFERTILITETA

A. Jovanović

Sa početkom novog milenijuma, postignut je značajan napredak u kvalitetu i uspehu lečenja neplodnosti. Nažalost, evidentno je da ubrzan i moderan stil

života kao i odlaganje reprodukcije za kasniji životni period postavljaju nove izazove i prepreke u ostvarenju željene reprodukcije. Za mnoge parove još uvek dosadašnja znanja i metode lečenja nisu dale rešenje za prevazilaženje dijagnoze neplodnosti i ostvarenje trudnoće sa rađanjem zdravog deteta kao krajnjim ciljem, a ujedno i jedinom potvrdom uspešnog lečenja.

Hiperbarična oksigenacija (HBO) predstavlja terapijsku i dijagnostičku metodu u kojoj pacijent u specijalizovanim uslovima – hiperbaričnim komorama pod pritiskom višim od atmosferskog udiše 100% molekularni kiseonik.

Poznavajući osnovne principe kliničke fiziologije u terapiji hiperbaričnim kiseonikom, biohemijske procese tokom i posle izlaganja hiperoksiji na molekularnom i ćelijskom nivou, terapijskim rezultatima hiperbarične terapije u drugim oblastima medicine, i ukrštajući poznate etiološke faktore i mehanizme nastanka muške neplodnosti (prevashodno smanjene pokretljivosti i broja spermatozoida) primenili smo ovu terapiju sa ciljem da proverimo kliničku efikasnost u ovoj oblasti koja još uvek čezne za novim efikasnim, pouzdanim i bezbednim terapijskim procedurama.

Kod infertilnih pacijentkinja sa problemom endometrijalne receptivnosti koje su na HBO, terapiji, pored opštih efekata, efekata na hipotalamo-hipofizno-ovarijalno-endometrijalnu osovinu, u značajnoj meri utiče i na sam endometrijum i njegovu aktivnost.

Prisustvo molekularnog kiseonika / dopremljenog mimo uobičajenog puta hemoglobinom, koje veoma često može biti i jeste nedovoljno, a koje se nažalost ne može izmeriti, ispoljava svoje efekte stimulacijom mitotske aktivnosti u proliferativnoj fazi a onda nastavlja održavanjem visoko aerobnih uslova u individualnom rastu svake endometrijalne ćelije i u njoj stimulisane aerobne sinteze glikogena čije prisustvo kako u samoj ćeliji tako i u kavumu uterusa je od značaja za normalnu receptivnost endometrijuma.

Rezultati naših dosadašnjih istraživanja pozitivno ocenjuju ulogu hiperbarične oksigenacije u lečenju muške i ženske neplodnosti.

Hiperbaričnom oksigenacijom se stimuliše proces spermatogeneze i povećava vitalnost i pokretljivost spermatozoida u in vitro i in vivo uslovima.

Primenom hiperbaričnog kiseonika se povećava subendometrijalni protok i oksigenacija endometrijuma što može uticati na povećanje endometrijalne receptivnosti i bolju implantaciju.

**PREVREMENA OVARIJALNA
INSUFICIJENCIJA – AKTUELAN
HORMONSKI PRISTUP U OPTIMIZIRANJU
FERTILITETA**

S. Dragojević Dikić

Prevremena ovarijalna insuficijencija (POI), stanje deficitarne funkcije gonada pre 40-te godine života predstavlja delikatni medicinski problem kod mladih žena. Infertilitet i psihološki stres su najčešće konsekvence ovog entiteta, čija je prevalenca od 0.9-3%. Ovo stanje nije nepromenljivo i permanentno zbog prisustva rezidualnih jajnih ćelija sposobnih za regrutovanje i oplodjenje. Međutim prema dosadašnjim podacima u manje od 5% slučajeva realizovana je koncepcija. U osmogodišnjem periodu sprovedena je evaluacija sekundarne amenoreje kod 90 pacijentkinja mlađih od 40 godina sa željom sa uspostavljanjem fertiliteta. Nakon potvrde dijagnoze i ispitivanja etiologije prevremenog otkazivanja funkcije jajnika (endokrinološka, ultrasonografska, imunološka, genetska ispitivanja) započeta je hormonska supstituciona terapija (sekvencijalna primena estradiola i noretisteron acetata). Suplementacija mikroniziranim oralnim dehidroepiandrosteronom (DHEA) u dnevnoj dozi od 25mg sprovedena je kod 44 pacijentkinje, a kod 16 pacijentkinja sproveden je ko-terapijski režim (estrogen/progestagena terapija + DHEA suplementacija u dnevnoj dozi od 25mg + melatonin suplementacija u dnevnoj dozi od 3mg). U našoj studiji došlo je do realizacije 15 trudnoća (17% slučajeva) nakon 10-22 meseca od inicijacije hormonske terapije sa do sada 12 završenih terminskih porođaja, uz normalan rast i razvoj fetusa. Zaključili smo da hormonska terapija predstavlja ključnu terapijsku opciju u tretmanu prevremene ovarijalne insuficijencije. Adekvatna i individualizovana hormonska terapija omogućava ne samo tretman konsekvenci estrogene deficijencije već i oporavak funkcije jajnika podsticajnim efektom na folikulogenezu i začeće. Suplementacija dehidroepiandrosteronom i/ili melatoninom sa stimulativnim efektom na steroidogenezu, folikulogenezu, angiogenezu, kao na kvalitet jajnih ćelija i razvoj embriona otvara nove mogućnosti u budućim savremenim protokolima tretmana POI-a sa prioritetom u optimiziranju fertiliteta.

**PRIMENA NOVIH METODA U
PREVENCIJI I RANOM OTKRIVANJU
RAKA GRLIĆA MATERICE**

Ž. Perišić

Cilj rada je uporedna analiza konvencionalne i liquid based citologije u skriningu i prevenciji karcinoma grlića materice. Poredili smo rezultate ove dve metode u korelaciji sa histološkim nalazima biopsija grlića materice.

U paralelnom skriningu korišćenjem liquid – based citologije (LBC, Thin prep®) i konvencionalne citologija ispitano je 525 žena. Uzorci cervikalnih ćelija uzeti su Ayre špatulom i kombinovanom cervikalnom četkicom (Rovers®). Isti citolog analizirao je sve preparate (uzete liquid based i konvencionalnom citologijom). Preparati sa abnormalnim nalazom pregledani su i od strane supervizora. Svi uzorci pripremani su u jednoj laboratoriji.

Procenat nezadovoljavajućih nalaza bio je značajno niži kod preparata pripremljenih liquid-based metodom. (0.% vs. 1.53%, pb0.0001). Detekcija ASCUS+ (težih promena od Atypical squamous cells of unknown significance) bila je statistički značajno veća kod preparata pripremljenih liquid-based metodom. (9.71% vs. 9.14%, pb0.0001). Procenat histoloških abnormalnosti kod pacijenata sa ASCUS-om bio je sličan u obe grupe. Senzitivnost detektovanih histoloških promena je veća u liquid- based grupi u odnosu na konvencionalnu citologiju.

Na osnovu sprovedenih analiza najveća prednost liquid based citologije je redukcija nezadovoljavajućih i granično zadovoljavajućih nalaza, redukcija lažno pozitivnih i lažno negativnih nalaza na malignitet, povećanje procenta preparata koji sadrže endocervikalne ćelije, brža i preciznija citološka dijagnostika. Liquid based citologija nije pokazala statistički značajnu senzitivnost u odnosu na konvencionalnu citologiju, u detekciji CIN2 i CIN2+ lezija. Ostale prednosti liquid based citologije su mogućnost upotrebe istih uzoraka za testiranje HPV (Humani papillomavirusi) i druge molekularne testove (p16, ki 67).

MINI SIMPOZIJUM: RHESUS ALOIMUNIZACIJA U TRUDNOĆI – UVEK AKTUELAN PROBLEM

Institut za transfuziju krvi Srbije, Beograd

RHESUS SISTEM KRVNIH GRUPA I TRUDNOĆA

S. Jovanović Srzentić

Klinički značaj antigena sistema Rh proizilazi iz činjenica da je RhD, najznačajniji antigen ovog sistema, najimunogeniji od svih eritrocitnih antigena. Pored toga, sistem Rh je veoma polimorfan i čini ga, do sada otkriven, 61 antigen. Ukoliko RhD-negativna žena nosi D-pozitivan, ABO-kompatibilan plod, prolaz eritrocita fetusa preko placente u cirkulaciju majke indukovaće primarnu imunizaciju antigenom D u jednom od šest slučajeva, ukoliko trudnica nije dobila RhD-imunoprofilaksu. U sledećoj trudnoći sa D-pozitivnim detetom, najčešće dolazi do sekundarne imunizacije, koja je uvod u hemoliznu bolest novorođenčeta (HBN). Direktni antiglobulinski test (DAT) u RhD-pozitivnog fetusa koji nosi RhD-negativna majka u čijem serumu je dokazano anti-D antitelo može da bude pozitivan već od osme nedelje intrauterinog života, a teški oblici anemije fetusa i smrt in utero mogu se pojaviti već u šesnaestoj nedelji trudnoće. Pozitivan DAT u novorođenog deteta ne znači sigurnu dijagnozu hemolizne bolesti. D-pozitivni eritrociti sa pozitivnim direktnim Coombs-ovim testom mogu da imaju normalno preživljavanje u cirkulaciji novorođenčeta.

Prisustvo antieritrocitnih antitela u cirkulaciji trudnice češće je posledica prethodnih transfuzija nego trudnoća. Antieritrocitna antitela sistema Rh koja mogu da budu uzrok HBN, podrazumevaju većinu, iako ne sva antitela klase IgG, kao što su: anti-D, -c, -C, -C^w, -C^x, -e, -E, -E^w, -ce, —Ce^s, -Rh29, -Rh32, -Go^a, -Be^a, -Evans, -Riv. Sposobnost antitela da izazovu HBN zavisi od izražajnosti antigena membrani eritrocita fetusa, kao i njihove absorpcije od strane fetalnih antigena.

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

KONTROLA TRUDNOĆE KOMPLIKOVANE RH – IMUNIZACIJOM TRUDNICE

S. Plešinac

Uprkos velikim naporima medicinske i društvene zajednice u profilaksi Rh aloimunizacije tokom trudnoće, ovaj problem i danas izaziva velike kontraverze i velike troškove svim zdravstvenim sistemima sveta.

Sve RhD negativne trudnice sa RhD pozitivnim partnerom treba kontrolisati mesečno, određujući im titar Rh D antitela. Ukoliko se primeti njihovo prisustvo neophodno je kontrolu nastaviti u tercijernom zdravstvenom centru.

Prvi korak bio bi određivanje genotipa oca deteta. Ukoliko se radi o heterozigotnom Rh D pozitivnom roditelju, savetuje se određivanje RhD statusa ploda iz maternalne krvi koristeći PCR tehniku. Ukoliko se radi o RhD negativnom fetusu dalje kontrole nisu potrebne. Trudnice sa Rh D pozitivnim fetusima, nastavlja kontrolu RhD antitela na 3 nedelje do kritičnog titra, koji iznosi 1:64.

Paralelno sa ovim analizama neophodno je pratiti i proceniti stepen fetalne anemije. Metoda, koja je neinvazivna sa velikom senzitivnošću, svakako je merenje PSV u a. cerebi medii fetusa. Na ovaj način procenjujemo stepen fetalne anemije i određujemo trenutak kada je neophodno primeniti intrauterusnu intravaskularnu terapiju.

Procena fetalnog stanja može se uraditi amniocentezom i određivanjem koncentracije bilirubina u plodovoj vodi. Analiza plodove vode očitava se prema Liley-ovoj krivoj zone ugroženosti fetusa i na osnovu nje određuje vreme za započinjanje fetalne terapije.

Vreme završavanja ovih trudnoća sa teškim formama Rh aloimunizacije obično je 32-35 NG, uz primenu kortikosteroida radi sazrevanja fetalnih pluća.

IN UTERO TERAPIJE HEMOLITIČKE BOLESTI FETUSA

A. Glišić

Lečenje nerođenog deteta zbog Rh aloimunizacije majke se u poslednjih nekoliko decenija značajno promenilo. Razvoj savremene medicine i unapređenje sonografske tehnike omogućio je preciznu dijagnostiku i vrlo sigurnu terapiju. Uvedene su značajane preventivne mere a to je prenatalna i postnatalna anti RhD imunoprolifaksija u većini razvijenih zemalja koja se sprovodi od 1968 god. Napredak transfuzioloških tehnika i mogućnost da se prisustvo Rh(c), Rh(E) i Kell antigena standardno registruje prilikom transfuzija krvi i krvnih derivata, smanjuje rizik od imunizacije žena koje su u reproduktivnom periodu. Intraperitonealne transfuzije fetusa radi lečenja fetalnih anemija uvedene su u kliničku praksu od strane Liley 1963. godine i primenjivane su preko 20 godina. Iako je ova metoda pokazala napredak i povećala preživljavanje anemičnih fetusa, kod teških formi hemolitičke bolesti posebno u slučajevima fetalnog hidropsa metoda je pokazala skroman učinak. Intrauterina intravaskularna transfuzija je prvi put urađena 1981. godine i opisana od strane Rodecka i sar. Tehnološki napredak i pojava real time sonografskih aparata a kasnije i Doppler sonografije i 4D sonografije učinili su da dijagnostika fetalnih anemija postane vrlo precizna a tehnika intrauterinim intravaskularnim transfuzijama vrlo sigurna. Imunološki fetalni hidrops najčešće nastaje kao posledica RhD inkompatibilnosti majke i fetusa i obično se karakteriše nakupljanjem slobodne tečnosti u trbušnoj i/ili grudnoj duplji, edemom poglavine, povećanom količinom plodove vode i zadebljanjem posteljice. Ovo stanje neminovno vodi fetus u smrt ukoliko se odmah ne preduzme lečenje intrauterinim transfuzijama. Pod kontrolom ultrazvuka uradi se kordocenteza (punkcija pupčane vrpce) radi ispitivanja fetalne krvi i određivanja hematokrita. Na osnovu fetalnog hematokrita određuje se doza krvi (ozračena 0 negativna krvne grupe) koja će se dati fetusu. Intrauterine transfuzije se ponavljaju u intervalima od 7 do 21 dan u zavisnosti od stepena fetalne anemije, procene fetalne kondicije i efikasnosti prethodne transfuzije. Porodaj se planira uglavnom posle 34. gestacijske nedelje odnosno odmah po uspostavljanju adekvatne fetalne zrelosti koja omogućava sigurno preživljavanje novorođenčeta.

NOVOROĐENČE IZ TRUDNOĆE KOMPLIKOVANE RH-IMUNIZACIJOM MAJKE

O. Antonović

Uprkos mogućnosti prevencije, hemolitička bolest novorođenčeta (HBN) još uvek zauzima značajno mesto u perinatalnom morbiditetu i mortalitetu.

Naime, kada Rh-negativna trudnica drugi put dođe u kontakt sa svojim Rh-pozitivnim plodom njen imunski sistem produkuje Rh-antitela koja prolaze placentalnu barijeru i uzrokuju hemolizu eritrocita ploda. Razvija se anemija, hipoksija fetusa i stimuliše reaktivna ekstramedularna hematopoeza praćena hepatosplenomegalijom često nekrozom hepatocita. Najteže oštećeni plod manifestuje hidrops sa teškim edemima usled hipoproteinemije.

Praćenje trudnoće sa Rh aloimunizacijom zahteva timski rad akušera, transfuziologa i neonatologa uz dobro edukovan sestrinski kadar, sa ciljem blagovremenog otkrivanja i procene stepena ugroženosti ploda, stepena anemije i njenim rešavanjem agresivnom i efikasnom terapijom intrauterinim-intravaskularnim transfuzijama (IUIVT). IUIVT su uvedena na GAK, KCS 1987. godine. IUIVT poboljšavaju hepatičnu cirkulaciju i funkciju prevenirajući i lečeći fetalni hidrops; koriguju anemiju i kupiraju hipoksiju; doprinose normalizaciji metabolizma i opšte kondicije fetusa, što je preduslov da se porodaj odigra u optimalnom terminu sa najboljim ishodom za majku i novorođenče.

Novorođenče iz trudnoće komplikovane Rh aloimunizacijom majke rođeno nakon primene IUIVT ima manji titar Rh-antitela, bolje parametre krvne slike, veću albuminemiju i stabilnije glikemije. Celokupan hemodinamski potencijal ove novorođenčadi je bolji. Nivoi transaminazasa visoki kod ove novorođenčadi a postoji sklonost ka hiperkoagulabilnosti krvi. Koncentracija bilirubina iz krvi pupčanika je povećana ali manje nego kod novorođenčadi iz ovakvih trudnoća bez primene IUIVT. Boravak ove novorođenčadi u jedinicama intenzivne nege je neophodan. Blagovremena eksangvino-transfuzija speračava kernikterus i poboljšava hemodinamsku potporu što je preduslov za bolji potencijal razvoja. Naši rezultati udaljene prognoze ove dece pokazuju da uprkos rano započetoj primeni transfuzije njihov imunski, humoralni i celularni, odgovor odgovara uzrastu. Ipak, fizikalna terapija je neophodna za pravilan statopondularni rast i razvoj. Retinopatija je prisutna i kod malog broja novorođenčadi zahteva hiruršku intervenciju. Praćenje funkcije sluha i govora kod ove dece je poka-

zalo dobre rezultate uz potrebu adekvatne i blagovremene stimulacije.

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

RHESUS IMUNOPROFILAKSA – NOVE MOGUĆNOSTI

D. Plešaš

Hemolitička bolest fetusa i novorođenčeta (HBFN) se najefikasnije leči dobrom profilaksom kojom se sprečava nastanak imunizacije trudnice/majke. Za prevenciju se koristi Rh-imunoglobulin (RhIg) koji se dobija iz plazme imunizovanih žena ili artifičijelno imunizovanih muških dobrovoljaca. Pošto je 267 µcg RhIg dovoljno da neutrališe 30 ml Rh-pozitivne fetalne krvi (15.1 ml fetalnih Rh+ Er), „puna doza“ leka sadrži 250 – 300 µcg RhIg. Daje se u obliku jednokratne i.m. injekcije posle porođaja i pobačaja Rh-negativnih neimunizovanih žena i 100% je efikasan ako se aplikuje na vreme i u dovoljnoj količini.

Indikacije za Rh-imunoglobulin u I trimestru graviditeta su spontani i artifičijelni prekid trudnoće, ekotopična trudnoća, biopsija horionskih čupica (CVS) i embrioredukcija kod višestrukih trudnoća. Pošto se Rh-antigen ispoljava na embrionu već 38. dana graviditeta profilaksa je apsolutno indikovana i kod „izgubljenog blizanca“ (vanishing twin).

Indikacije za Rh-imunoprofilaksu u II trimestru graviditeta su spontani ili artifičijelni prekid trudnoće, genetska amniocenteza i kordocenteza. U III trimestru graviditeta indikacije za RhIg su amniocenteza i kordocenteza.

Posle porođaja i rođenja Rh-D pozitivnog novorođenčeta od strane Rh-D negativne, neimunizovane majke, odmah se aplikuje 300 µcg RhIg.

Incidenca Rh-imunizacije tokom prve Rh-inkompatibilne trudnoće iznosi 1.8%; uzrok je klinički neprimetan prodor fetalnih Er u cirkulaciju majke u količini dovoljnoj da indukuju imuni odgovor. Prenatalna imunizacija sprečava se prenatalnom Rh-profilaksom (aplikacijom RhIg na kraju 28 nedelje trudnoće) koja redukuje stopu imunizacije tokom trudnoće za više od 90%.

Nova mogućnost Rh-imunoprofilakse je određivanje RhD-statusa ploda iz krvi majke, analizom slobodno cirkulišuće fetalne DNK u majčinoj plazmi. Ako se utvrdi da je fetus RhD-negativan, standardni komplikovani klinički postupak (serijsko određivanje prisustva Rh-antitela u serumu trudnice, prenatalna Rh-profilaksa) je nepotreban.

MINI SIMPOZIJUM: ONKOFERTILITET U HUMANOJ REPRODUKCIJI

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

MODALITETI OČUVANJA REPRODUKCIJE UTOKU I NAKON LEČENJA MALIGNITETA

K. Jeremić

Onkofertilitet je multidisciplinarna oblast humane reprodukcije, koja se kroz timski rad ginekologa onkologa, specijalistu reproduktivne medicine, medikalnog onkologa, embriologa, psihologa, kao i mnogih drugih specijalista, (molekularnih biologa, genetičara, inženjera) bavi istraživanjima i primenom na polju metoda očuvanja fertiliteta kod pacijenata obolelih od maligne bolesti.

Cilj stručnjaka iz tima za onkofertilitet je da maksimalno sačuvaju reproduktivni potencijal zainteresovanog pacijenta, vodeći računa prvenstveno o njegovom zdravlju.

Konzorcijum za onkofertilitet je međunarodni tim stručnjaka podržan od ESHRE koji međusobno povezani razmenjuju iskustva, iznose rezultate rade, u cilju unapređenja i inovacija na polju kancera i fertiliteta.

Prema preporukama Američkog Udruženja za Ginekološku Onkologiju (ASHRAM), metode očuvanja fertiliteta mogu se primeniti ne samo na pacijentkinje sa malignom bolešću, već i na sve one čija bolest ili aktuelno lečenje utiče na smanjenje fertiliteta.

Osim pacijenata sa malignom bolešću, tu se nalaze i oni sa autoimunim bolestima, nosioci mutacija sa određenim hereditarnim kancer sindromima, osobe sa hromozomskom abnormalnošću koje će usloviti prevremenu menopauzu, kao i one koje čeka transplantacija kostne srži.

Prema najnovijim podacima, pacijentkinje koje prežive malignu bolest u detinjstvu u skoro 70%, suočavaju se sa problemom subfertiliteta ili infertiliteta.

U kojoj meri će bolest ostaviti traga na reproduktivnu funkciju zavisi od vrste i specifičnosti lečenja, godina, ovarijalne rezerve pre lečenja, kao i drugih faktora.

Postoje mnogobrojne tehnike očuvanja fertiliteta, a koja će se primeniti i kada (da li pre tretmana ili u toku lečenja maligne bolesti), zavisi od vrste bolesti, tipa lečenja, kao i prethodne reproduktivne (ovarijalne rezerve).

U tehnike očuvanja fertiliteta spada zaštita male karlice od zračenja, transpozicija jajnika, ovarijalna supresija, poštudne hirurške metode u toku lečenja, ali i krioprezervacija tkiva jajnika, testisa, vitrifikacija oocita, krioprezervacija embriona.

Tim stručnjaka iz Erlangen University Hospital, je objavio 20 trudnoća nastalih iz zamrznutog tkiva jajnika koje je retransplantirano na peritonealnu površinu ispod tube, na široke materične veze (3.75 godina nakon ekstrakcije), pokazujući jedan korak napred u krioprezervaciji tkiva jajnika.

Jedna od metoda prezervacije fertiliteta je i ovarijalna supresija tj. održavanje jajnika u fazi mirovanja, tj. smanjenje aktivnosti, bez reguratacije folikularnih pulova tokom trajanja gonadotropinske terapije (upotreba GnRH-agonisti tokom hemoterapije tipa goserelin, leuprolide, triptorelin ili upotreba oralnih kontraceptiva).

Uz poštudnu hirurgiju kod maligniteta jajnika i karcinoma grlića, primena hormonske terapije kod početnih formi, dobrodiferentovanog adenokarcinoma tela materice lokalizovanih samo na endometriju najčešće u vidu polipa ili kao atipija u tkivu polipa, bez miometrijalne invazije, visokim dozama gestagena, ili davanjem GnRh agonista, ili inhibitora aromatize, uz neizostavne follow-up histeroskopske evaluacije endometrijuma. Neki autori su čak rešavali problem lokalizovanog endometrijalnog karcinoma kroz 3-step histeroskopskom resekcijom endo i miometrijuma.

Osim ovih metoda, koriste se metode prezervacije fertiliteta i pre započinjanja onkološke terapije. Jedna od predloženih opcija jeste ta, da se pre započinjanja terapije proceni ovarijalna rezerva, kao i gonadotropinska terapije, odnosno vrsta lečenja koje u manjoj ili većoj meri oštećuje reproduktivnu funkciju žene i shodno tome, predloži odgovarajuća metoda prezervacije fertiliteta.

Jedan od takvih protokola je predložio Jersus i sar. 2011. godine u N. Engl. J. Medicine. Kod žena sa smanjenom ovarijalnom rezervom, izbegla bi se krioprezervacija jajnika, embriona ili jajnih ćelija, već bi se predložila donacija oocita, ili aspiracije iz spontani ciklusa.

Kod žena sa očuvanom ovarijalnom rezervom, tehnika zavisi od vrste onkološke terapije (hemio ili zračenje), ali i od prisustva estrogen i progesteron zavisnih receptora u tumorskom tkivu. Kod pacijentkinja sa

nasleđenom mutacijom repair gena, tj. hereditarnom sklonošću ka kanceru dojke i jajnika – sa BRCA mutacijom, preporučuje se krioprezervacija jajnih ćelija ili embriona, pre lečenja kancera, i predlaganje profilaktičke ooforektomije.

Psihološka podrška je deo programa onkofertiliteta, kroz timski rad sa pacijentima, od strane mnogobrojnih udruženja kao i kroz rad sa njihovim porodicama, što je od velikog značaja za napredak ovog delikatnog polja humane reprodukcije.

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

KONZERVATIVNI TERAPIJSKI PRISTUP U GINEKOLOŠKOJ ONKOLOGIJI

S. Kadija

Prema preporukama ESGO, konzervativni tretman kod malignih tumora jajnika je opravdano razmatrati kod pacijentkinja mlađih od 40 godina što je bazirano na korelaciji starosnog doba i reproduktivnog ishoda. U slučajevima karcinoma jajnika, preduslovi za očuvanje fertiliteta su sledeći: mlada pacijentkinja niskog pariteta, pravilno i precizno stadiranje bolesti, bolest u stadijumu IA (eventualno IC gr. 1 EOC i IB u slučaju BOT), odsustvo ascitesa, manje agresivni histološki podtip tumora, histološki gradus 1 (eventualno 2 kod stadijuma IA), da postoji mogućnost za rigoroznu kontrolu i da je pacijentkinja spremna da snosi određeni rizik informisana u vezi sa potencijalnim onkološkim i reproduktivnim ishodom. 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, limfadenektomiji i citološkoj analizi ispirka trbušne duplje. Kod mucinoznih tumora preporučljivo je uraditi i apendektomiju. Odluka o hirurškom pristupu (laparotomija ili laparoskopija) se donosi na osnovu imidžing metoda (MR i/ili CT), ultrasonografske slike i nivoa serumskih koncentracija tumorskih markera. Laparoskopski pristup je bolji u reproduktivnom smislu jer je tkivna trauma manja i potencijalno stvara manje priraslica, ali je diskutabilan u onkološkom smislu jer smanjuje mogućnost eksploracije abdominalne šupljine i povećava rizik od rupture cističnog tumora čime se menja stadijum bolesti i neophodnost adjuvantnog lečenja.

Konzervativno hirurško lečenje ranog stadijuma karcinoma grlića postiže se konizacijom ili radikalna trahelektomija sa pelvičnom limfonodektomijom. Radikalna trahelektomija predstavlja poštednu ginekološku operaciju kod ranih stadijuma invazivnog

karcinoma grlića kojom se odstranjuju grlić materice, parametrija, gornja trećina vagine, kao i pelvični limfni čvorovi. Prezervacija krvnih sudova, prvenstveno arterije uterine još predstavlja temu oprečnih mišljenja. Jedni autori zagovaraju očuvanje uterinih sudova, koje povezuju sa kasnijom boljom reproduktivnom funkcijom, drugi smatraju da za obstetrički ishod to nije od značaja.

Kod pacijentkinja koje nisu završile svoju reprodukciju može se primeniti hormonska terapija ali kod početnih formi, dobrodiferentovanog G21, adenokarcinoma tela materice, bez miometrijalne invazije, gde je bolest samo na nivou endometrijuma tj. lokalizovana a što se postiže terapijom visokim dozama gestagena, uz potvrđeno prisustvo progesteronskih receptora ili lokalno, kao i alternativno davanjem GnRh agonista, uz neizostavne histeroskopske evaluacije endometrijuma svaka tri meseca.

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

POŠTEDNA GINEKOLOŠKA HIRURGIJA U OBLASTI ONKOFERTILITETA

A. Stefanović

Savremeno lečenje malignih bolesti genitalnog trakta, kod mlađih pacijentkinja koje nisu završile svoju reprodukciju, podrazumeva često manje radikalno hirurški pristup od klasičnog onkološkog zahvata. Očuvanje fertiliteta podrazumeva konzervativne hirurške procedure koje ne predstavljaju standardnu terapiju u lečenju malignih tumora, uz mali i nedovoljno definisan rizik od recidiva bolesti, strogo poštujući kriterijume za njihovu primenu.

Pravovremenim otkrivanjem bolesti, može se primeniti konzervativan vid lečenja, koji omogućava realizaciju reprodukcije ali i održavanje hormonske ravnoteže do prirodne menopauze (primena radikalna trahelektomija kod početnog karcinoma grlića, umesto histerektomije).

Primenom organizovanog sreeninga i otkrivanjem premaligne faze bolesti, primenjuje se restriktivniji vid lečenja i manju učestalost komplikacija, brži oporavak i veću šansu za kompletno ozdravljenje, ali i bolji kvalitet života nakon lečenja maligne bolesti koji se ispituje posebnim upitnicima (sve se više primenjuje radikalna hirurška ekscizija, kod karcinoma vulve, umesto radikalne vulvektomije).

Poštednim hirurškim lečenjem ginekoloških maligniteta se utiče ne samo na očuvanje reproduktivnog zdravlja žene, već i na kvalitet života u psiho-socijalnom, kao i seksualnom aspektu. Metode hirurškog le-

čenja zavise od stadijuma bolesti i histoloških karakteristika, a prisup pacijentu je individualan. Terpijske opcije konzervativnog tipa u lečenju početnih formi karcinoma grlića su konizacija, amputacija grlića i trahelektomija (simple i radikalna).

Konzervativno hirurško lečenje ranog stadijuma karcinoma grlića se postiže radikalnom trahelektomijom uz pelvičnu limfonodektomiju. Radikalna trahelektomija predstavlja poštednu operaciju kod ranih stadijuma invazivnog karcinoma grlića kojom se odstranjuju grlič materice, parametrija, gornja trećina vagine, kao i pelvični limfni čvorovi. Primenjuje se kod pacijentkinja koje žele da očuvaju fertilitet, sa negativnim limfnim čvorovima, stadijuma bolesti Ia1 sa limfovaskularnom invazijom (LV), stadijuma Ia2 Lo ili L1Vo, stadijuma Ib1 Lo ili L1Vo, sa dužinom preostalog dela grlića ≥ 1 cm, dok je histološki tip kancera skvamocelularni, adenokarcinom, adenoskvamozni karcinom, sa ograničenim endocervikalnim širenjem uz intraoperativno verifikovane negativne limfne čvorove i čiste resekcione ivice grlića. Onkološki ishod kod ovih pacijentkinja se ne razlikuje bitnije od ishoda kod radikalne histerektomije. Praćenjem dalje reprodukcije žena nakon radikalne vaginalne trahelektomije, primećeno je da skoro polovina žena uspe u nastojanju da ostane u drugom stanju. Vreme koje treba da prođe od operacije do realizacije koncepcije nije definisano, ali se smatra da je najkraći period tri meseca od operacije.

U nekim slučajevima se umesto radikalne trahelektomije, primenjuje simple trahelektomija kada je šansa na raspoirstanjenost bolesti minimalna, bez parametrektoimije, odnosno kod male veličine primarnog tumora, detektovanog nuklearnom magnetnom rezonancom pre operativnog lečenja.

Izvesni autori su zagovornici metode lečenja takozvanim NACT-om, odnosno lečenjem neoadjuvatnom hemioterapijom kod tumora grlića veličine 2-4 cm u prečniku, a zatim trahelektomijom ili konizacijom, kao metodama očuvanja fertiliteta.

Konzervacija jajnika, repozicijom i fiksacijom van male karlice, kod pacijentkinja gde je indikovana radikalna hirurška tretman kod karcinoma grlića ostavlja mogućnost reprodukcije uz metode asistiranu fertilizaciju i surogat materinstvo. To su pacijentkinje sa povoljnim prognostičkim faktorima, gde je rizik za metastatsku bolest sveden na minimum.

Poštedna hirurgija u lečenju ranih stadijuma karcinoma jajnika, podrazumeva intraoperativno stadiranje bolesti (adneksektomiju zahvaćenog jajnika, uzimanje ispirka, biopsiju suprotnog jajnika, omentuma i peritonealnih površina), uz neophodnu informisanost o mogućim rizicima i prednostima takvog vida lečenja.

Na osnovu preporuka Evropskog udruženja za ginekološku onkologiju, poštedna ginekološka hirurgija se sa sigurnošću može sprovesti kod: epitelijalnog ovarijalnog karcinoma jajnika stadijuma I (gradusa 1 i gradusa 2), bilo kog stadijuma border-line tumora jajnika (osim bulky tumora ili u slučaju prisustva invazivnih implanta po peritoneumu), malignih germinativnoćelijskih tumora, kao i sex-cord stromal tumora jajnika stadijuma FIGO I.

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

KRIOPREZERVACIJA EMBRIONA I OOCITA

S. Vidaković

Zamrzavanje oocita je metoda prezervacije ženskog fertiliteta koja predstavlja dobru alternativu zamrzavanju embriona jer se izbegava potreba za spermatozoidima. Nedostaci ove metode proizlaze iz samih karakteristika jajne ćelije koje je čine osetljivijom na zamrzavanje. Zbog veličine jajne ćelije, koja predstavlja najveću ćeliju u ljudskom organizmu, i njenog odnosa površine i zapremine, visokog sadržaja lipida i mejotičkog vretena osetljivog na temperaturu postoji visok rizik oštećenja kod zamrzavanja i otapanja oocita. Jajna ćelija se može zamrzavati na konvencionalan spori način zamrzavanja ili vitrifikacijom. Brzo zamrzavanje zbog manjeg oštećenja pri zamrzavanju i otapanju pokazuje bolje rezultate u ovim procedurama. Dejstvo krioprotektanata, bez obzira na vrstu procedure, dovodi do otvrdnjavanja zone pellucide. Analiza dosadašnjih IVF procedura sa zamrznutim in vivo sazrelim oocitama, u kojima je rođeno više od 900 beba, pokazuje da nema značajnog povećanja u pojavljivanju komplikacija uključujući pobačaje i kongenitalne anomalije. U cilju dobijanja zrelih oocita in vivo ovaj postupak podrazumeva stimulaciju jajnika sa istim kontraindikacijama koje postoje kod zamrzavanje embriona. Iz istih razloga je ova metoda neprikladna za devojčice u periodu pre puberteta, ali je dobra opcija za pacijentkinje u adolescentnom dobu.

Krioprezervacija ovarijalnog tkiva je metoda za očuvanje fertiliteta koja ne zahteva odlaganje onkološkog tretmana, niti zahteva spermatozoide. Prednost autotransplantacije u odnosu na transplantaciju je to što ne zahteva primenu imunosupresiva. Zbog toga je ova metoda verovatno jedina prikladna metoda za devojčice pre puberteta, pacijentkinje sa estrogen zavisnim tumorima ili žene sa izrazito agresivnim oblicima maligniteta koji zahtevaju brzo započinjanje terapije i imaju visok rizik za pojavu recidiva. Postupak prezervacije ovarijalnog tkiva najčešće podrazumeva

uzimanje 50% jednog jajnika. U slučajevima kada se očekuje teško oštećenje jajnika može se ekscidirati i ceo ovarijum. Ukoliko je klinički opravdano očekivati da se posle završenog onkološkog lečenja ponovo uspostavi ovarijalna funkcija, drugi jajnik se ostavlja in situ u cilju eventualnog obnavljanja prirodne fertiliteta.

Zamrzavanje tkiva jajnika podrazumeva krioprezervaciju kortikalnih traka u kojima se nalazi najveći deo folikularne rezerve. Na taj način se zamrzava i čuva značajan deo primordijalnih folikula, koji su pokazali odlično preživljavanje i očuvanje razvojne sposobnosti u toku krioprezervacije.

Analiza dosadašnjih IVF procedura sa zamrznutim in vivo sazrelim oocitama, u kojima je rođeno više od 900 beba, pokazuje da nema značajnog povećanja u pojavljivanju komplikacija uključujući pobačaje i kongenitalne anomalije. Stopa živorođenosti sa zamrznutim jajnim ćelijama porasla je od 2% na 6% zahvaljujući unapređivanju tehnika zamrzavanja i otapanja. uz preporuku prikupljanja što većeg broja oocita radi postizanja boljeg uspeha.

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

TRANSPOZICIJA JAJNIKA I ZAŠTITA JAJNIKA OD ZRAČENJA

I. Likić Ladević

Transpozicija jajnika je dislokacija jajnika van polja zračenja u cilju očuvanja njegove funkcije. Transpoziciju jajniku možemo praktikovati kod mladih pacijentkinja sa hormon nezavisnim tumorima i kod pacijentkinja sa neginekološkim malignitetima, a ukoliko je rizik od mikroskopskih metastaza u jajniku veoma mali.

Doza zračenja koju jajnik primi posle transpozicije je smanjena za oko 10 % u odnosu na dozu koju primi jajnik u normalnoj poziciji. Funkcija jajnika je u grupi žena lečenih od karcinoma grlića je bila očuvana kod samo 60 % pacijentkinja koje su imale i spoljašnju i zračnu terapiju. Uobičajeni način izmeštanja jajnika je podizanje jajnika sa vaskularnom peteljkom, van linije ulaska u malu karlicu i fiksiranje za peritoneum bočnog trbušnog zida. Tom prilikom se moraju podvezati i razdvojiti uterovaginalni ligament i jajovod.

Postoji i subkutana transpozicija jajnika koja je češće primenjivana kod operativnog lečenja karcinoma sigmoidnog kolona i rektuma kod mladih žena.

Prednost subkutane transpozicije se ogleda u boljoj dostupnosti prilikom ultrazvučnih pregleda jajnika, kao i pri aspiraciji jajnika i lakšoj ekstrakciji jajnika u slučaju recidiva. Sama procedura se može izvršiti

laparaskopski, slično kao i kod laparatomije. Infundibulopelvični ligament se oslobađa i izmešta se na peritoneum lateralno. Jajnik se fiksira za abdominalni zid neresorptivnim šavovima.

Prema objavljenim radovima procenat očuvanja ovarijalne funkcije transpozicijom pre zračenja je različita od 65% do 83% tokom 31 do 44 meseca.

U grupi mladih žena kojim je rađena transpozicija jajnika dokazano je da je normalna funkcija jajnika bila prisutna u 70 % slučajeva, čak 5 godina posle operacije.

Procedurom transpozicije se smanjuje normalna i fiziološka funkcija jajnika, a takođe postoje i hirurški rizici, kao i posebne komplikacije vezane za transpoziciju, a to su infarkcija jajnika, formiranje cisti, hroničan bol i migracija jajnika u svoju prirodnu poziciju.

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

PROCENA OVARIJALNE REZERVE PRE I POSLE LEČENJA MALIGNITETA

S. Spremović Rađenović

Oko 10% karcinoma kod žena dešava se u reproduktivnom dobu. Hemoterapija, radioterapija, hirurģija i transplantacija kostne srži značajno su poboljšale preživljavanje. Terapija, međutim, može prouzrokovati prevremenu insuficijenciju jajnika (POF).

Rizik za razvijanje POF-a zavisi od folikularne rezerve, godina pacijenta i tipa i doze lekova koji se koriste.

Procedure visokog rizika (>80%) za izazivanje POF su zračenje celog tela, zračenje male karlice, transplantacija kostne srži i upotreba alkilirajućih lekova u terapiji Hodgkin limfoma. Kod terapijskih procedura koje imaju visok rizik za razvoj POF-a, postoje različita rešenja da se sačuva fertilitet: transpozicija jajnika, krioprezervacija embriona i oocita i krioprezervacija tkiva jajnika.

Ekstremno je teško tačno proceniti rizik za oštećenje fertiliteta kod ostalih vidova lečenja malignih bolesti, koje ne spadaju u procedure visokog rizika, kao što je teško i da se tačno predvidi razvoj bolesti. Procenu otežava i činjenica da ovarijalna rezerva primarno široko varira od jedne do druge žene. Stoga, psiholozi, reproduktivni endokrinolozi i pedijatri treba da učestvuju u timu, zajedno sa onkolozima, da bi se optimizovala briga o pacijentu i kvalitetu života posle terapije.

In vivo vizualizacione metode nemaju dovoljnu rezoluciju da bi omogućile tačnu procenu ovarijalne rezerve i dužine reproduktivnog života. Pokazalo se da Antimüllerov hormon najbolje korelira sa brojem primordijalnih folikula, te se može efikasno koristiti

za procenu dužine reproduktivnog života, iako sami primordijalni folikuli ne luče AMH. AMH se može detektovati kod devojčica svih uzrasta, što ukazuje da bi se AMH mogao koristiti za procenu gonadotoksičnosti terapije kod devojčica lečenih zbog kancera. Koncentracija AMH se postupno smanjuje za vreme ponavljane hemioterapije – u kom stepenu zavisi od doze i tipa leka koji se koristi – i oporavak koncentracija AMH je veoma varijabilan. Kod nekih žena koncentracija AMH se ne oporavlja posle terapije, što ukazuje na POF, dok će druge, posle terapije niskog rizika, oporaviti ovarijalnu funkciju i koncentraciju AMH. Postoji veoma veliki potencijalni značaj određivanja AMH pre terapije kancera, da bi se odredila folikularna rezerva jajnika. Opsežno dalje istraživanje potrebno je da bi se značaj i mogućnosti korišćenja AMH pozicionirali u pedijatrijskoj onkologiji. Kod odraslih pacijenata, procena AMH pre terapije može se koristiti da bi se predvideo oporavak koncentracije AMH posle terapije. Studije koje su urađene kod pacijenata obolelih od karcinoma dojke, pokazale su da visoke vrednosti AMH pre terapije predviđaju dugotrajnu funkciju jajnika posle završetka terapije. Treba imati u vidu da se na osnovu koncentracija AMH ne može predviđati fertilitet zdravih žena i da procena fertiliteta na osnovu AMH može imati ograničenu vrednost kod pedijatrijskih pacijenata.

Rizik faktori koji utiču na oštećenje fertiliteta i vezani su za terapiju, dosta su jasno definisani, ali samo je nekoliko studija koje su utvrdjivale ovarijalnu rezervu pacijenata vezanu za samo obolenje. Kod limfoma je i pre hemioterapije značajno smanjena ovarijalna rezerva, procenjeno na osnovu koncentracije AMH, u poredjenju sa zdravim osobama odgovarajuće životne dobi. Kod žena obolelih od kancera, između 25 i 40 godina, značajno se smanjuje broj antralnih folikula u odnosu na zdrave žene, što bi se moglo objasniti ubrzanim gubitkom folikula zbog bolesti ili poremećenom mobilizacijom antralnih folikula, takodje zbog maligne bolesti.

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

PROTOKOLI STIMULACIJE OVULACIJE NAKON LEČENJA MALIGNITETA

J. Stojnić

Antineoplastični tretmani su sve uspešnji, povećan broj žena preživljava u dobi od 30-40 godina i suočava se sa dugotrajnim delovanjem posledica hemioterapije i radioterapije, pre svega u vidu infertiliteta. Žene često do tog doba nisu ostvarile reprodukciju, a

imaju želje i očekivanja za dobijanje biološkog potomstva. Ranije je to bilo u domenu fantastike, a danas je realno očekivanje kod preživljavanja maligne bolesti i uslovalo je razvoj različitih strategija za očuvanje tj. prezervaciju fertiliteta.

Većina strategija je koncipirana na prezervaciju fertiliteta pre započinjanja terapije sa postupcima stimulacije ovulacije, IVF sa krioprezervacijom oocita i embriona, IVM, krioprezervacijom tkiva ovarijuma i eventualnom autotransplantacijom, donacijom oocita i surogat-materinstvom.

Zbog citotoksičnog dejstva sistemske hemioterapije i zračenja na ovarijum u vidu smanjenja broja primordijalnih folikula, kao i prisustva lečenih tumora ovarijuma, dojke i endometrijuma, problem infertiliteta odnosno subfertiliteta se tek po lečenju ustanovljava. Drugi aspekt su hormonski odnosno estrogen zavisni tumori sa prisustvom ER tj. dojka, endometrijum i ovarijum, što moramo uzeti u obzir. IVF sa stimulacijom ovulacije je najčešće najdelotvoriniji i najbrži put terapije infertiliteta.

Pre stimulacije ovulacije moramo proveriti ovarijalnu rezervu žene sa određivanjem FSH, AMH, AFC I BMI. Nije dokazana da lekova za fertilitet odnosno stimulaciju ovulacije značajno doprinose povećanju rizika ovarijalnog kancera. Klasični protokoli kontrolisane ovarijalne stimulacije se upotrebljavaju zavisno od gore ispunjenih uslova tj. uglavnom gonadotropini sa GnRH antagonistima i r HCG. Međutim, pitanje stimulacije ovulacije kod onih sa lečenim Ca koji su hormon senzitivni tj. Ca dojke (BRCA 1 I 2 pozitivni), Ca endometrijuma i Ca ili border line ovarijuma, gde se ne savetuje povećanje suprafiziološko estradiola E2 navedene protokole ne bi trebalo upotrebljavati.

Protokoli sa letrozolom (inhibitor aromataze) tj. antiestrogen samostalno uz dodatak rHCG je osnovni sa odgovorom do 3 folikula i nižim koncentracijama estrogena. Modifikacija protokola uz upotrebu letrozola i tamoksifena sa egogenim gonadotropinima za indukciju multifolikularnog rasta rFSH, dovodi do srednjih koncentracija estradiola uz potrebu dodatka GnRH antagonista i rHCG. Problemi sa protokolima gde se upotrebljava letrazol je često potreba za davanjem većih doza gonadotropina i povećanje broja nezrelih ćelija, pa se savetuje primena stop injekcije tek kada su folikuli veći od 20mm. Protokoli sa letrozolom kod lečenih okonzervativno od ca endometrijuma ne dovode do adekvatne reakcije i debljine endometrijuma, ali je primećeno da transfer većeg broja embriona dovodi do istih kumulativnih stopa trudnoća, kao kod drugih lečenih kancera iz ove grupe.

PSIHOSOCIJALNI I ETIČKI ASPEKTI ONKOFERTILITETA

V. Kesić

Maligna bolest u trudnoći predstavlja ekstremni stres i za pacijentkinju i za lekara, a etičke dileme povezane sa ovim stanjem zahtevaju ozbiljno razmatranje. Iako se dosta zna o kliničkim indikacijama za i protiv lečenja kancera tokom trudnoće, o efikasnosti lečenja i riziku za trudnicu i plod, etičkim izazovima koje donosi kancer u trudnoći do sada je posvećivano mnogo manje pažnje. Uz medicinske, psihološke, verske, socijalne i moralne standarde sa kojima se suočavaju, i pacijent i lekar će se boriti da pronađu pravu ravnotežu koja kombinuje maksimalnu korist za ženu sa minimalnim nepovoljnim posledicama po fetus

Multidisciplinarni tim koji uključuje onkologa, akušera, hirurga, neonatologa, genetičara, medicinske sestre, psihijatra, psihologa i socijalnog radnika, treba da brine o pacijentkinji i njenoj porodici, pruži im prave informacije i vodi ih kroz proces odlučivanja. Takva strategija mora biti prilagođena svakom slučaju pojedinačno i mora da poštuje želje pacijentkinje. Konačna odluka trebalo bi da bude proizvod informisanog razumevanja mogućnosti za lečenje bolesti, medicinskog saveta, priznanja ličnih vrednosti i uverenja pacijentkinje, usklađivanja porodičnih sukoba i svesti o dostupnim potpornim strukturama.

Psihološke konsultacije i / ili podrška mentalnom zdravlju trebalo i da bude obezbeđena svakoj trudnici kod koje je utvrđeno da ima malignu bolest. Nažalost, mnoge institucije nemaju psihološku pomoć kao deo rutinske brige o onkološkim pacijentima. Prilika za ženu da obradi značenje i težinu svog zdravstvenog stanja tokom inicijalnog ispitivanja i planiranja lečenja, treba da bude suštinska komponenta donošenja odluka o lečenju i deo informisanog pristanka. Izbor tretmana utiče ne samo na budućnost trudnice od raka, već i na zdravlje i dobrobit njenog nerođenog deteta.

Zahvaljujući napretku u terapiji, u poslednjih 25 godina, ishod lečenja kancera kod žena reproduktivnog doba je značajno poboljšan, sa ukupnom 5 – godišnjom stopom preživljavanja od 79%. Većina mladih žena sa dijagnozom raka može očekivati da će živeti decenijama po završetku lečenja, što mnoga životna pitanja, kao što je buduća plodnost čini sve važnijim.

Iako je neplodnost česta posledica lečenja maligne bolesti, u početnim fazama lečenja zabrinutost u vezi nje je obično sekundarna u odnosu na brigu o preživljavanju. I dok problem plodnosti možda nije na prvom mestu u vreme postavljanja dijagnoze, tokom

vremena on postaje sve važniji. Infertilnost koja je posledica lečenja kancera ima veliki uticaj na kvalitet života. Mnoge žene koje imaju problem infertiliteta kao posledice lečenja maligne bolesti doživljavaju socijalnu izolovanost istovremeno sa psihološkim, psihosocijalnim, a ponekad psihijatrijskim poremećajima, kao što su anksioznost i depresija. U idealnom slučaju, ova pitanja treba da budu identifikovana tokom lečenja, u nadi da bi rana intervencija mogla sprečiti ozbiljnije dugoročne posledice.

Pre početka lečenja žene treba da budu upoznate sa činjenicom da tretman maligne bolesti kod žena u premenopauzi često smanjuje plodnost ili dovodi do trajne insuficijencije jajnika. Takođe pacijentkinja i njen partner bi trebalo da budu upoznati sa sve većim uspesima lečenja neplodnosti uz pomoć reproduktivnih tehnologija.

Lekari koji leče mlade pacijente zbog maligne trebalo bi da budu svesni negativnih efekata tretmana kancera na fertilitet i načina da se minimiziraju ovi efekti. Onkolozi koji su tradicionalno fokusirani na pružanje najefikasnijeg tretmana, a manje na kvalitet života posle lečenja, moraju znati kome da upute pacijente koji žele da očuvaju fertilitet. S druge strane specijalisti za reproduktivnu medicinu moraju biti svesni da činjenica da je nekom lečen kancer izdvaja pacijenta sa kancerom od ostalih pacijenata sa infertilitetom. Oni moraju saradivati sa onkologom, jer postoje brojne razlike u tipu tumora i načinu lečenja, što zahteva da se strategija lečenja prilagodi svakom pojedinačnom slučaju.

MINI SIMPOZIJUM: MOŽDANO-DIGESTIVNA OSOVINA I NJENI POREMEĆAJI

Institut za anatomiju „Niko Miljanić“, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

OSNOVNE ANATOMSKE KARAKTERISTIKE MOŽDANO-CREVNE OSOVINE

B. Filipović

Centralni nervni sistem komunicira sa enteričkim sistemom trojako: nervnim putevima, imunskim i endokrinnim sistemom. U samom centralnom nervnom sistemu, hipotalamus igra glavnu ulogu u održavanju homeostaze u organizmu i regulisanju autonomne i neruoendokrine funkcije. Hipotalamus se smatra „srdcem limbičkog sistema“ koji reguliše emocionalni odgovor na spoljašnje stimulacije. Pored hipotalamusa, u sastav dela limbičkog sistema koji uzima učešće u moždano crevenoj osovini, ulaze: amigdaloidni kompleks, medijalni talamus i prednji cingulatni korteks.

Amigdaloidni kompleks zauzima važno mesto u genezi socijalno vidljivog odgovora na emocije, kao što su stav tela ili izraz lica. Kod ljudi, amigdaloidni kompleks predstavlja primarni centar za strah. Direktni talamo–amigdaloidni putevi predstavljaju sirovi senzitivni odgovor na spoljašnje stimulse omogućavajući pojavu straha ukoliko neki stimulus predstavlja moguću pretnju. Talamo–kortiko– amigdaloidni putevi omogućavaju kompleksnu analizu stimulusa i sporiji, artikulisani emocionalni odgovor.

Prednji cingulatni korteks integriše visceralne informacije sa procesom pažnje i emocijama i na taj način vrši regulaciju afekta. Prednji cingulatni korteks prikazuje konflikt između aktelnog funkcionisanja organizma i mogućih ugrožavajućih faktora koji imaju potencijalne afektivne ili motivacione posledice. Kada se takav konflikt desi, informacija odlazi u prefrontalnu koru, koja, opet, obrađuje informaciju i daje osnovu za prilagođavanje novonastaloj situaciji.

Prefrontalna kora nije deo limbičkog sistema već predstavlja visokodiferencirani deo kore velikog mozga koji obrađuje emocije i definiše načine kako se stiže do zadatog cilja. U nejasnim i za mozak sumnjivim situacijama, prefrontalni korteks signalizira drugim delovima moždane kore da omoguće facilitaciju ekspresije adekvatnih rešenja pojedinih zadataka u kompeticiji sa jačim alternativama. Oštećenje prefrontalne kore, po-

gotovu njenog ventromedijalnog dela pokazala su da takvi pacijenti imaju problema sa donošenjem odluka ili sa izborom jednog od više ponuđenih rešenja.

Mozak aktiviraju uglavnom bolni stimuli visceralnog bola iz digestivnog sistema. Navedeni moždani delovi uglavnom obrađuju viscerosenzitivni signal i pronalaze rešenje odnosno način na koji će se pacijent ponašati u takvim trenucima.

*Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
KBC „Bežanijska kosa“*

POREMEĆAJI MOŽDANO-CREVNE OSOVINE I NJIHOVE KLINIČKE MANIFESTACIJE

B. Filipović

Poslednjih desetak godina značajno je poraslo interesovanje istraživača za proučavanje značaja uzajamnog uticaja moždano crevne osovine na pojavu gastrointestinalnih oboljenja, naročito funkcionalnih gastrointestinalnih oboljenja. Mnogobrojni terapijski modaliteti su danas usmereni na normalizaciju moždano-crevne osovine i lečenje njenih poremećaja, pre svega kod pacijenata sa funkcionalnom dispepsijom (FD) i sindromom nervoznog creva (IBS). Kod zdravih osoba, međusobno dejstvo moždano-crevne osovine ima odlučujuću ulogu u regulaciji digestivnih procesa, uključujući osećaj apetita i unosa hrane, u modulaciji imunskog odgovora digestivnog trakta, i koordinaciji celokupnog fizičkog i emocionalnog stanja organizma sa aktivnošću u gastrointestinalnom sistemu. U grupi obolelih od funkcionalnih gastrointestinalnih poremećaja izmenjena moždano – crevna osovina se smatra odgovornom za nastanak simptoma i ima uticaj na modulaciju imunske aktivnosti kod pacijenata sa IBSom. Brojna istraživanja su pokazala postojanje dvosmernog uticaja moždane i crevne osovine, obuhvatajući aferentne ascendentne i eferentne descendente puteve somatosenzornog korteksa, insule, amigdaloidnog kompleksa, prednjeg cingulatnog korteksa i hipokampusa i čiji su putevi često oštećeni kod pacijenata sa IBSom, u smislu njihove poremećene aktivacije i inaktivacije. Kliničke manifestacije IBSa, kao što su bol, izmenjen motilitet digestivnog sistema i fiziološka disfunkcija su posledica

poremećaja moždano-crevne osovine. Ranija istraživanja su pokazala da promene u denzitetu sive mase u regionima mozga odgovornim za kognitivne i evaluativne funkcije se češće sreću kod pacijenata sa IB-Som, dok su promene u drugim moždanim područjima povezane sa pojavom anksioznosti i depresivnosti. Kod obolelih FD nađeni su povećani volumeni sive mase mozga u putamenu i desnom caudatusu, kao i pozitivna povezanost između volumena u striatumu i dužine trajanja funkcionalne dispepsije.

Ichan School of Medicine at Mount Sinai Hospital, New York, USA

CONNECTING THE DOTS: VAGUS NERVE STIMULATION AND ITS POSSIBLE IMPLICATIONS TO BRAIN-GUT AXIS

EKSTRAKRANIJALNA STIMULACIJA I NJEN UTICAJ NA MOŽDANO – CREVNU OSOVINU

V. Novaković, A. Friedberg

The Vagus Nerve, „the great wandering nerve“, is a integrating hub for neural-immune-endocrine and alimentary systems.

Although the development of vagus nerve stimulation began in 19th century in Europe it was not until 1990's when several clinical trials led to its FDA approval for refractory epilepsy and subsequently refractory major depressive disorder.

There are 30.00.-80.000 vagal afferent fibers that supply the intestine with a 9:1 ratio of afferent to efferent fibers in the peripheral nerve bundles. These visceral afferent fibers express vast array of chemoreceptors that are targets of hormones and regulatory peptides that control food intake and energy balance.

Conversely, altered sensory vagal input can impact our perception and interpretation of the external world through mainly anterior insular cortex.

Furthermore, Vagus nerve stimulation may have many immunoregulatory and antiinflammatory functions.

Approxiamately one third of Major Depressive patients without any co-morbid conditions have high level of inflammatory markers such as TNF and CRP and successful antidepressant therapies decreases levels of pro-inflammatory cytokines, namely IL-6 and TNF.

While it is not clear whether VNS therapies affect immune function there are some evidence to indicate Vagus nerve anti-inflammatory and modulatory action on the enteric nervous system and gut microbiome which by itself warrant further exploration.

Understanding the vagus nerve function and its stimulation may have important implications for the

treatment of neuropsychiatric disorders and better understanding of brain-gut axis interface deserve our attention.

*Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
KBC „Bežanijska kosa“*

FUNKCIONALNA DISPEPSIJA – PATOFIZIOLOGIJA I KLINIČKE MANIFESTACIJE U SVETLU POREMEĆAJA MOŽDANO-CREVNE OSOVINE

N. Milinić

Funkcionalni gastrointestinalni poremećaji (FGIP) predstavljaju specifičnu kombinaciju hroničnih simptoma, koji se ispoljavaju u GI traktu u nepostojanju jasnog organskog oboljenja Ekstremno česti, zahvataju najmanje 1/3 svetske populacije.

Oko 50% pacijenata u ordinacijama lekara opšte prakse, koji dolaze zbog gastrointestinalnih tegoba, imaju funkcionalne gastrointestinalne poremećaje, ali i do 50% od svih pacijenata koji se javljaju gastroenterologu imaju ovu vrstu oboljenja. Dispepsija spada među najčešća oboljenja u ljudskoj populaciji, pa samim tim, povlači ogromne direktne i indirektno troškove fondova zdravstvenog osiguranja u svim zemljama sveta.

Dispepsija je opšti naziv za bol ili nelagodu u epigastrijumu, koji su epizodični ili stalni. Da bi smo rekli da neko ima dispepsiju treba da je zadovoljen uslov da ta osoba ima ove tegobe prisutne više od 7 dana u poslednjih mesec dana. Simptomi dispepsije nisu dovoljno specifični da ukažu na mogući uzrok dispepsije. Uzroci dispepsije, kao ni drugih funkcionalnih poremećaja, nisu razjašnjeni, ali se zna da određeni psihološki faktori, kao npr. anksioznost, imaju veliki uticaj na kliničko ispoljavanje i tok bolesti. Takođe, smatra se da poremećaji motiliteta mogu imati veliki uticaj na pojavu dispepsije, kao i uzimanje određene hrane, ali i neki drugi faktori se povezuju sa nastankom ovog poremećaja. Ipak, jedinstvena teorija o uzroku nastanka funkcionalnih poremećaja još uvek ostaje samo san.

Odavo je odomaćen izraz „drugi mozak“ ili „mali mozak“ za veliki sistem enteralnih nerava, koji su u bliskoj vezi sa centralnim nervnim sistemom. U današnje vreme je upravo u žiži ispitivanje značaja veze mozak-crevo. Važno pitanje je: da li određena stanja centralnog nervnog sistema, npr. anksioznost, utiču na pojavu simptoma u predelu želuca, ili disfunkcija želuca utiče na pojavu simptoma u centralnm nervnom sistemu.

Predavanje o funkcionalnoj dispepsiji, zajedno sa ostalim u okviru celovite sesije o značaju moždano-

crevne barijere, pokušaće da doda malo svetlosti na ovaj veliki i rasprostranjen problem.

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

IRITABILNA BOLEST DEBELOG CREVA – PATOFIZIOLOGIJA I KLINIČKE MANIFESTACIJE U SVETLU POREMEĆAJA MOŽDANO-CREVNE OSOVINE

D. Popović

Prema važećim Rome III kriterijumima IBS je klasifikovan na IBS-D sa predominantnom dijarejom, IBS-C sa predominantnom opstipacijom i IBS-M sa mešovitim tegobama. Smatra se da postoje brojni mehanizmi u patogenezi IBS: viseralna hipersenzitivnost, poremećaj motiliteta, inflamacija. U poslednjih nekoliko godina razmatra se da je jedan od ključnih pretpostavljenih patofizioloških mehanizama u nastanku IBS poremećaj moždano-crevne osovine. Poznato je da je glatka muskulatura kolona pod uticajem centralnog, autonomnog i enteričkog nervnog sistema. Brojne studije su pokazale da je kod pacijenata sa predominantno dijarejom pojačana aktivnost n.vagusa, dok je kod pacijenata sa opstipacijom vagusna aktivnost smanjena. Uticaj moždano-crevne osovine je dvosmeran. Hipotalamusni i stresni mehanizmi stimulišu motilitet kolona, povećavajući tranzit kroz kolon. Sa druge strane, crevna mikrobiota, antigeni, produkti metabolizma, kao što su masne kiseline kratkih lanaca, toksini, povećavaju permeabilitet creva, aktiviraju enterohromafine ćelije, dovodeći do imunološkog odgovora i oslobadjanja citokina i stimulacije aferentnih neurona, koji šalju signale u mozak. Na taj način moždano-crevna osovina ima uzajamni uticaj i sa drugim patofiziološkim mehanizmima u nastanku IBS, kao što su poremećaj motiliteta, inflamacija i visceralna hipersenzitivnost. Poznato je da faktori sredine i emocije mogu uticati na intestinalnu senzornu percepciju, preko kortikotropin oslobadajućeg hormona, glavnog hormona medijatora u odgovoru na stres u moždano-crevnoj osovini. Kortikotropin oslobadajući hormon indukuje visceralnu hipersenzitivnost i ubrzava motilitet kolona, dovodeći do pojave bola i prolivastih stolica kod pacijenata sa IBS-D. Takođe, pokazano je da je postprandijalni nivo serotonina koga luče enterohromafine ćelije creva, povišen kod pacijenata sa IBS-D, a snižen kod pacijenata sa IBS-C.

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

FUNKCIONALNA ISPITIVANJA KOD PACIJENATA SA FUNKCIONALNOM DISPEPSIJOM I SINDROMOM IRITABILNOG KOLONA

S. Lukić

Funkcionalna dispepsija (FD) i sindrom iritabilnog kolona (IBS), uz funkcionalnu gorušicu predstavljaju najčešće funkcionalne gastroenterološke poremećaje. Prema Rome III kriterijumima FD je podeljena na postprandijalni distres sindrom (PDS) i sindrom bola u epigastrijumu (EPS). Pretpostavljeni patofiziološki mehanizmi u nastanku PDS su poremećaj akomodacije želuca i usporeno prašnjenje želuca, a u patogenezi EPS visceralna hipersenzibilnost i *H. pylori* infekcija. Zlatni standard u dijagnostici usporenog prašnjenja želuca je scintigrafija želuca. Međutim, njeni nedostaci su što se koristi radioaktivna supstanca za obeležavanje obroka i zahteva specijalno obučene doktore i sofisticiranu opremu. Zbog toga se u kliničkoj praksi koriste izdisajni testovi, od kojih je u najširoj upotrebi izdisajni test sa oktanoičnom kiselinom. Takođe, se u nekim centrima koristi ultrazvučni pregled antruma želuca, ali bez rutinske kliničke primene. Za ispitivanje poremećaja motiliteta želuca u upotrebi su antroduodenalna manometrija, barostat i elektrogastografija.

Prema Rome III kriterijumima IBS je podeljen na IBS-C, sa predominantnom opstipacijom, IBS-D, sa predominantnim dijarejom i IBS-M, tip sa mešovitim simptomima. Funkcionalna ispitivanja IBS se zasnivaju na primeni Rome III kriterijuma, upotrebi biomarkera, kao što su određivanje kalprotektina, hemoglobina i laktoferina u stolici. U funkcionalna ispitivanja IBS spadaju i testiranje na intoleranciju na laktozu, gluten, kao i ispitivanje alergije na hranu. Obzirom na pretpostavljeni patofiziološki mehanizam poremećaja motiliteta kolona kao dijagnostička procedura kojom se utvrđuje vreme tranzita kroz kolon primenjuje se scintigrafija kolona. Manometrijom kolona je moguće izmeriti pritiske u kolonu i razlikovati hroničnu opstipaciju od IBS-C. U cilju ispitivanja moguće bakterijske kolonizacije tankog creva koristi se laktuloza izdisajni test, dok se laktoza izdisajnim testom može dokazati intolerancija laktoze. U poslednjih nekoliko godina je u upotrebi endoskopska kapsula za motilitet, kojom se može ispitivati motilitet želuca, duodenuma, tankog i debelog creva, a čija je primena oraničena pre svega zbog visoke cene.

Fakultet za fizičku hemiju, Univerzitet u Beogradu

IMIDŽING DIJAGNOSTIKA POREMEĆAJA MOŽDANO-CREVNE OSOVINE: FUNKCIONALNA MAGNETNA REZONANCA KAO ZLATNI STANDARD U DIJAGNOSTICI

M. Daković

Funkcionalna magnetna rezonancija omogućava lokalizovanje elokventnih zona u kori velikog mozga, kao i praćenje promena u njima uzrokovanih različitim patologijama. Najširu primenu je našla u preoperativnoj proceni ugroženosti motorne zone, te zona za govor i vid. Pored toga predstavlja jedno od osnovnih oruđa za proučavanje mehanizama nastanka kognitivnih i psihogenih poremećaja u kori velikog mozga. Specijalna varijanta ove tehnike tzv. Resting state fMRI omogućava ispitivanje zona koje su aktivne i u stanju kada je osoba u stanju potpunog mirovanja.

MINI SIMPOZIJUM: NOVI STAVOVI U DIJAGNOSTICI I LEČENJU KARCINOMA PANKREASA

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Klinika za digestivnu hirurgiju KCS

ZNAČAJ MODERNE HIRURGIJE ZA NAPREDAK U LEČENJU KARCINOMA PANKREASA

D. Radenković

Uprkos naporima koje svetska naučna zajednica ulaže u lečenje karcinoma pankreasa, ova bolest i dalje ima visoku stopu mortaliteta. U momentu postavljanja dijagnoze, bolest je najčešće u uznapređovalom stadijumu, tako da hirurško lečenje moguće kod oko 20% bolesnika. Poznata je činjenica da se resekcije pankreasa smatraju jednom od najkomplikovanijih i tehnički najizazovnijih hirurških procedura uopšte. U lečenju bolesnika sa resektabilnim pankreasnim tumorima, hirurgija i dalje ima ključno mesto, dok napredak hirurških tehnika omogućava radikalno otklanjanje tumora uz značajno smanjen morbiditet i mortalitet.

Primena adekvatne limfadenektomije je nezaobilazni segment hirurške intervencije kod karcinoma pankreasa. Danas je jasno definisano koja grupe limfnih zlezda se moraju otkloniti kako bi se učinila standardna limfadenektomija, a rezultati nekoliko randomiziranih studija su pokazali da proširena limfadenektomija ne utiše na dužinu preživljavanja. Pored toga, utvrđeno je da se najmanje 15 limfnih čvorova mora resecirati sa obolelim delom pankreasa, kako bi se adekvatno mogao da proceni stadijuma bolesti. Još značajniji podatak na osnovu koga se može proceniti dužina preživljavanja, je i odnos između broja limfnih žlezda u kojima su pronađene metastatske promene i ukupno otklonjenih limfnih čvorića. Adekvatno izvedena limfadenektomija predstavlja jedan od osnovnih uslova za radikalnost hirurške intervencije kod karcinoma pankreasa.

Razoj pankreasne fistule predstavlja jednu od najtežih komplikacija posle operacija karcinoma pankreasa. Osnovi faktor rizika koji utiče na njihov nastanak, je konzistencija pankreasa i dijametar glavnog pankreasnog kanala. Nakon mnogobrojnih studija koje su se bavile ovom problematikom i dalje se ni jednoj vrsti rekonstrukcije digestivnog trakta nakon operacija pankreasa ne može dati prednost. Pokazano

je da anastomoze pankreasa sa tankim crevom po tipu „dact to mucosa“, sa želucem ili invaginacioni tipovi reknstukcije daju veoma sličan procenat pankreasnih fistula. Primena različitih vrsta tehnika prilikom suturiranja preostalog dela pankreasa nakon distalne pankreatektomije, nije dovela do smanjenja procenta ove komplikacije. Zbog toga se danas podjednako koriste klasično suturiranje pankreasnog kanala i nakon toga spajanje ivica preostalog pankreasa po tipu „ribljih usta“, automatski šav-stapler ili neka od tehnika kojom se pojačava linija suture na pankreasu (fibrinski lepak, omentum, falciformni ligament).

Do nedavno, operabilnost kod karcinoma pankreasa je definisana u odnosu na postojanje udaljenih metastaza, odsustvo propagacije tumora na trunkus celijakus, hepatičnu arteriju, kao i na mezenterične krvne sudove. Međutim, poslednjih godina je potpuno iskristalisan stav da se kod karcinoma glave pankreasa infiltracija mezenterične ili portne vene više ne smatra kontraindikacijom za radikalnu hiruršku intervenciju. Kod jasno selektiranih bolesnika koji su u dobrom opštem stanju sa uspehom se tokom cefalične duodenopankreatektomije primenjuje i resekcija gornje mezenterične arterije i njena rekonstrukcija. Isto tako, kada karcinom tela pankreasa infiltriše trunkus celijakus ili hepatičnu arteriju, kod mlađih bolesnika koji su u dobrom opštem stanju, moguće je resecirati ove krvne sudove u celini sa tumorom i u zavisnosti od vrste krvog suda uraditi njihovu rekonstrukciju. Osnovni razlog vaskularnih resekcija kod bolesnika sa karcinomom pankreasa, je postizanje Ro resekcije, koja predstavlja najznačajniji prognostički factor koji utiče na dužinu preživljavanja. Zbog toga odstranjivanje kancera sa kompletnim marginama bez elemenata tumora mora da bude postignuto, kada se rade vaklurane resekcije kod ovih bolesnika.

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

PRIMENA NAPREDNIH RENTGENOLOŠKIH METODA KOD KARCINOMA PANKREASA

D. Šaranović, A. Đurić Stefanović, J. Kovač, D. Vasin, Lj. Lazić,
G. Lilić, T. Nikolić, M. Mitrović, D. Mašulović

Pankreas je retroperitonealan organ koji je zbog svoje lokalizacije ograničeno dostupan za fizikalni pregled a zbog svojih specifičnih anatomsko-histoloških i funkcionalnih odlika njegova patološka stanja imaju raznovrsne kliničke manifestacije. Iz ovih razloga radiološke vizuelizacione tehnike zauzimaju značajno mesto u dijagnostičko terapijskom algoritmu oboljenja pankreasa a njihovo usavršavanje i rasprostranjenost je dovela do bolje prognoze pacijenata.

Metode konvencionalne radiološke dijagnostike imaju limitiranu ulogu u savremenoj radiologiji karcinoma pankreasa i svode se uglavnom na detekciju postoperativnih plućnih i digestivnih komplikacija. Ultrazvuk (UZ) je u najvećem broju slučajeva inicijalna radiološka metoda čija je osnovna uloga u detekciji patoloških promena pankreasa i biliopankreatičnog kanalnog sistema i diferencijaciji cističnih i solidnih lezija dok je u tom smislu uloga kontrastnog UZ-a još uvek u fazi ispitivanja.

Primena endoskopskog ultrazvuka (EUZ) je omogućila karakterizaciju promena na intrapancreatičnom delu bilijarnog stabla sa visokom senzitivnošću i specifičnošću kao i uzorkovanje tkiva aspiracijom ili „tru-cut“ biopsijom za biohemijski, citološki i histološki pregled.

Kompjuterizovana tomografija (CT) je najrasprostranjenija metoda za detekciju i karakterizaciju solidnih tumora pankreasa, određivanja stadijuma bolesti i praćenje pacijenata tokom terapije, bilo hirurške bilo citostatske. Zahvaljujući odličnoj prostornoj rezoluciji kojom je omogućena adekvatna vizuelizacija krvnih sudova, peripankreatičnog masnog tkiva i okolnih anatomskih struktura CT se koristi u proceni lokalne resektabilnosti i planiranju operativnog tretmana prikazom odnosa tumora sa mezenterijalnim krvnim sudovima, hepatičnom i lijenalnom arterijom, želucem, duodenumom, slezinom i kolonom.

Magnetna rezonanca (MR) je radiološka metoda sa najvećom senzitivnošću i specifičnošću za cistične promene pankreasa kojom se detektuju cistične lezije niskog i visokog malignog potencijala i cistične forme adenokarcinoma. MR zahvaljujući dobroj kontrastnoj rezoluciji ima značajnu ulogu u određivanju lokalne proširenosti bolesti u vidu detekcije infiltracije peripankreatičnog masnog tkiva ali i detekcije udaljenih

metastaza (jetra, paraaortalni limfni čvorovi, peritonealni depoziti) gde je primenom difuzionih sekvenci pokazao znatno višu senzitivnost od CT-a. Magnetno-rezonantna holangiografija (MRCP) je svojim 2D i 3D sekvencama omogućila besprekoran uvid u stanje kanalnog sistema pankreasa i jetre, anatomskih varijeteta i odnosa sa tumorskom promenom što je od značaja za planiranje operativnog, perkutanog ili ERCP tretmana. Metode interventne radiologije i kombinovane endoskopsko-radiološke metode (endoskopska retrogradna holangiopankreatografija, EUZ) su omogućile bržu histološku dijagnostiku (biopsija, aspiracija), optimalnu pripremu za kurativno hirurško lečenje (perkutan bilijarna derivacija ili insercija kateterskih endoproteza), tretman postoperativnih komplikacija (drenaže, punkcije), lokalno i sistemski uznapredovalih karcinoma (ablativne i embolizacione tehnike) kao i palijativno zbrinjavanje (perkutan blokada celijačnog plexusa, definitivne bilijarne derivacije, duodenalni stenting).

Radiološke tehnike su, na prvom mestu CT i MR, zahvaljujući tehnološkom progresu, optimizaciji slike i poboljšanoj dostupnosti, zauzele ključno mesto u dijagnostici a nezaobilazno u terapiji karcinoma pankreasa kao jednog od najtežih malignoma današnjice.

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

ULOGA ENDOSKOPSKOG ULTRAZVUKA U DIJAGNOSTICI KARCINOMA PANKREASA

M. Krstić

Tumori pankreasa su sve češći, a njihova prognoza, bez obzira na veliki napredak u tehnologiji, pre svega dijagnostici i dalje nije dobra.

Osnovni problem je u kasnoj dijagnozi, jer većinu pacijenata u momentu dijagnoze nije moguće radikalno operisati zbog lokoregionalne raširenosti bolesti.

Stoga je preoperativna dijagnoza, a naročito preoperativna procena resektabilnosti od ključnog značaja u stratifikaciji pacijenata za terapijske modalitete prema stadijumu bolesti.

Endoskopska ultrasonografija (EUS) već više od tri decenije predstavlja jednu od najsensitivnijih tehnologija za preoperativnu dijagnozu i procenu resektabilnosti tumora pankreasa. Uprkos velikom razvoju kompjuterizovane tomografije i magnetne rezonance, EUS je i dalje gotovo neprikosnoven u dijagnostici tumora pankreasa. Njegova posebna prednost se ogleda u preoperativnoj lokalizaciji malih tumora pankreasa, pre svega neuroendokrinih tumora: insulinoma, glukagonoma i karcinoida.

Standardni radijalni EUS se u poslednje vreme dopunjava i linearnim EUS pregledom koji omogućava i ciljanu biopsiju pankreasa u nejasnim situacijama, kao i kod sumnje na postojanje limfoma ovog organa.

Senzitivnost EUSa u proceni reketabilnosti i zahvaćenosti krvnih sudova je negde oko 80% dok je nešto niža u proceni zahvaćenosti regionalnih lgl.

Terapija budućnosti će verovatno biti lokalna aplikacija mionoklonskih antitela i ciljanih citostatika pod kontrolom EUS-a u sam tumor.

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

ANESTEZIJA I PERIOPERATIVNA TERAPIJA KOD BOLESNIKA SA KARCINOMOM PANKREASA

I. Palibrk

Hirurgija pankreasa je izuzetno kompleksna. Zato je veoma važna veoma bliska saradnja između anesteziologa i hirurga. Od veštine hirurga, odnosno izvođenja odgovarajuće hirurške intervencije i adekvatnog perioperativnog tretmana od strane anesteziologa zavisi i uspeh same intervencije. Najčešće hirurške intervencije koje zahtevaju resekcije pankreasnog tkiva su maligna oboljenja ovog organa. Ova vrsta bolesti pankreasa ima incidencu od 8 novoobolelih na 100000 stanovnika. Oko 90% osoba sa malignim oboljenjem pankreasa je starije od 70 godina. Shodno tome kod ovih osoba mozemo očekivati značajan komorbiditet kako kardiološki tako i endokrinološki, nefrološki i/ili pulmološki. Uzimajući komorbiditet i same godine starosti, ovi bolesnici zahtevaju da preoperativno budu podvrgnuti detaljnoj pripremi i proceni operativnog rizika.

Resekcije pankreasa su izuzetno opsežne, dugotrajne (oko 5 sati) abdominalne hirurške intervencije (resekcija creva i pankreasa sa velikim brojem anastomoz) sa velikim operativnim poljem. Do sada nabrojane karakteristike oboljenja i njegovog hirurškog lečenja vode ka određenim neophodnim elementima anestezije koje treba ispuniti kakao bi se obezbedio uspeh hirurške intervencije.

Kao prvo potrebna je odgovarajuća preoperativna antibiotska profilaksa, a kako je u pitanju maligno oboljenje sa dugotrajnom imobilizacijom uz aktivaciju koagulacije, potrebna je odgovarajuća prevencija tromboze dubokih vena. Velika operativna incizija stvara neophodnost adekvatne terapije bola koja se može postići samo periduralnim kateterom. Pored invazivnog hemodinamskog monitoringa potreban je monitoring kiselinsko baznog statusa čija se ravnoteža može održati i adekvatnim intraoperativnim

zagrevanjem bolesnika i rastvora. U cilju smanjenja postoperativnih komplikacija, ranog uspostavljanja peristaltike, održanja adekvatne funkcije bubrega potrebno je da bolesnik tokom hirurške intervencije dobije intravenskim putem kristaloidnih i koloidnih rastvora onoliko koliko je potrebno. Za postizanje tog cilja, ciljane nadoknade cirkulatornog volumena, potreban je i odgovarajući monitoring. Taj monitoring obuhvataju merenje centralnog venskog pritiska, invazivno merenje arterijskog pritiska, merenje satne diureze, određivanje kiselinsko baznog statusa i mnoštvo drugih važnih parametara (minutni volumen, varijacija udarnog volumena, sistemski vaskularni otpor, doprema kiseonika do tkiva i njegova potrošnja uz kontinuirano praćenje saturacije mešane venske krvi..). To je moguće postići savremenim hemodinamskim monitoima kao što su Cardio Q, LiDCO, PiCCO, Vigileo i sl.

Monitoring koagulacije krvi tokom intervencije se postiže bilo standardnim metodama, bilo korišćenjem tromboelastografije. Na taj način ćemo znati šta je u kom trenutku potrebno dodati bolesniku kako bi njegova koagulacija ostala adekvatna.

Zbog bliskosti pankreasa sa velikim krvnim sudovima (mezenterična i splenična vena, abdominalna aorta, brojne druge arterije..) u slučaju njihove infiltracije potrebno je izvršiti i resekciju krvnog suda, što zahteva heparinizaciju i kontrolu koagulacije.

Postoperativno je potrebno nastaviti sa hemodinamskim i koagulacionim monitoringom kako bi bolesnik dobio optimalnu količinu rastvora, krvi i produkata krvi. Takođe su neophodni adekvatna terapija bola (periduralni kateter) i nutritivna potpora.

Iz navedenog se može zaključiti da je za ove velike abdominalne hirurške intervencije neophodna saradnja celog hirurško-anesteziološkog tima. Specifična priprema bolesnika, perioperativna terapija i monitoring su mogući samo u ustanovama tercijarnog nivoa sa velikim brojem takvih intervencija. Na taj način je moguće svesti postoperativne komplikacije i eventualni letalni ishod na prihvatljiv broj.

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

ULOGA LAPAROSKOPSKE HIRURGIJE U LEČENJU KARCINOMA PANKREASA

Đ. Bajec

Hirurgija pankreasa, zbog anatomskog položaja pankreasa duboko u trbušnoj duplji i bliskog kontakta organa sa velikim krvnim sudovima, predstavlja jedno od najzahtevnijih i najkompleksnijih polja u digne-

stivnoj hirurgiji. Zbog toga je primena laparoskopskog pristupa kod pankreasnih resekcija, u poređenju sa ostalim abdominalnim operacijama, došla relativno kasno i sporo se uvodi u rutinsku kliničku praksu.

Dobro prihvaćane prednosti laparoskopске hirurģije su estetski razlozi, redukcija intraoperativnog gubitka krvi, manji postoperativni bol, kraći boravak u bolnici i znatno brži oporavak. Kako je prva laparoskopска holecistektomija urađena pre više od 20 godina, laparoskopска hirurģija je postala zlatni standard za holecistektomiju, antirefluksnu i barijatrijsku hirurģiju.

Laparoskopска duodenopankreatektomija do sada nije postala popularna u većini svetskih centara, uglavnom zbog tehnički zahtevnih resekcija (posebno u retroperitoneumu), ali sigurno najveću prepreku predstavlja kompleksna rekonstruktivna faza sa tri glavne anastomoze. Danas, čak i u najvećim centrima koji se bave karcinomima pankreasa, laparoskopска duodenopankreatektomija se radi kod veoma malog broja pacijenata i to uglavnom zbog nedostatka naučnih dokaza o njenoj prednosti u odnosu na konvencionalnu otvorenu hirurģiju.

Distalna pankreatektomija je najčešće izvođena laparoskopска resekcija pankreasa, pre svega jer se ne radi faza rekonstrukcije. Laparoskopска distalna pankreatektomija se danas smatra sigurnom i primenljivom hirurškom tehnikom, koja ima nekoliko prednosti u odnosu na otvorenu hirurģiju. One podrazumevaju: kraći boravak u bolnici, manji broj komplikacija, manji gubitak krvi i brži oporavak bolesnika. Ovaj pristup, takođe omogućava poštovanje svih onkoloških principa moderne hirurģije.

Distalna pankreatektomija je indikovana kod bolesnika sa karcinomima tela i repa pankreasa. U preoperativnoj proceni ovih bolesnika veom je značajno odrediti indeks telesne mase, prisustvo predhodnih laparotomija i postojanje kardio-pulmonarnih komorbiditeta. Očekivane prednosti laparoskopskog pristupa kod bolesnika sa većim indeksom telesne mase je lakši pristup strukturama koje se nalaze duboko u trbuhu, manji postoperativni bol, brži postoperativni oporavak i manja incidenca postoperativnih hernija. Postoje argumenti, koji nisu dokazani u randomiziranim studijama, da su bolesnici sa kardiopulmonarnim komorbiditetima idealni kandidati za laparoskopски pristup, zbog potencijalne koristi od bržeg postoperativnog oporavka. Međutim, faktori vezani za sam karcinom se moraju uzeti u obzir prilikom odabira bolesnika za ovu proceduru. U slučaju velikih i lokalno uznapredovalih karcinoma koji su locirani blizu vrata pankreasa, adekvatnost laparoskopskog izvođanja operacije se mora dobro razmotriti.

Kod pojedinih bolesnika, kod kojih se sa svim danas raspoloživim imidžing tehnikama sa sigurnošću preoperativno ne može proceniti operabilnost karcinoma pankreasa, indikovana je laparoskopска eksploracija. Na ovaj način se može potvrditi prisustvo malih subcentimetarskih metastaza na površini jete i serozama trbušne duplje. Ovako otkrivene metastaze se mogu ovim pristupom biopsirati i poslati na patohistološku dijagnostiku. Laparoskopским pristup kod ove podgrupe bolesnika se postiže definitivna dijagnoza, a sami bolesnici su pošteđeni komplikacijama koje sa sobom nose otvorena eksplorativna laparotomija.

Zahvaljujući mnogobrojnim prednostima, laparoskopija je danas prihvaćena kao zlatni standard za male tumore tela i repa pankreasa. Laparoskopски pristup operacijama na glavi pankreasa je veoma tehnočki zahtevan i sprovodi se u veoma malom broju specijalizovanih centara u svetu. Vreme potrebno za usvajanje ove procedure je veoma dugačko, tako da u pored ohrabrujućih rezultata, danas se nalazimo daleko od rutinskog uvođanja u kliničku praksu.

*Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Služba za patohistologiju KCS*

NOVI STANDARDI U PATOHISTOLOŠKOJ DIJAGNOSTICI KARCINOMA PANKREASA

M. Micev

Pankreasni duktalni adenokarcinom (PDCA) je najčešći i klinički najznačajniji karcinom pankreasa. S obzirom na limitirane terapijske mogućnosti i veliku smrtnost, PDCA je predmet istraživanja sa najmanje tri međuzavisna stanovišta u patologiji: morfoloških prekursora i histogenetske klasifikacije neoplastičnih promena, molekularne patologije i hirurške patologije na operativnom materijalu. Koncept pankreasne intraepitelne neoplazije (PanIN) kao set prekursornih lezija za PDCA je najvećim delom dobro proučeni trostepeni sistem (PanIN 1-3) i zamenio je ranije slabo definisane displazije u duktalnom sistemu pankreasa, a takođe je bolje ustanovljena i veza s analognim bilijarnim epitelnim promenama, posebno intrapankreatičnog dela duktusa holedohusa (BiIN 1-3). Njihova genetska osnova je veoma slična, pri čemu su KRAS mutacije prisutne već u nisko-stepenim lezijama (PanIN1-2, BiIN1-2), dok se alteracije TP53, SMAD4 i CDKN2A pojavljuju u kasnijim fazama progresije. Dijagnostički je značajno da je progresivno povećanje ekspresije MUC1 asocirano sa stepenom displazije, MUC5AC je obično eksprimiran, dok je MUC2 po pravilu negativan ili samo fokalno pozitivan. Alteracije GNAS1, BRAF, β -catenin, HER2, EGFR, IDH1 i IDH2

NOVINE U HEMIOTERAPIJI KARCINOMA PANKREASA

N. Mijalković

su retke i najverovatnije su vezane za histogenetski različite ćelije ili molekularne puteve. Međutim, danas je poznato da se osim iz PanIN i BilIN mikroskopskih lezija, PDCA može razviti i iz znatno ređih intraduktalnih papilarnih mucinoznih neoplazija (IPMN), mucinoznih cističnih neoplazmi (MCN) i intraduktalnih tubulo-papilarnih neoplazmi (ITPN). Najnovija ispitivanja pokazuju da i acinarne ćelije mogu biti prekursori PDCA. Atipična ravna lezija (AFL) koja se javlja u poljima acinarno-duktralne metaplazije (ADM) skoro je dobila molekularnu karakterizaciju. Stvaranje ADM koje se odvija preko Raf/MEK/ERK puta može se oslabiti pomoću MEK inhibitora acinarnih ćelija u kulturi, što obećava terapijske opcije.

Na sličan način se molekularna ispitivanja kancerogeneze PDCA pokušavaju iskoristiti za nalaženje ključnih genetskih ili molekularnih promena na koje bi se moglo terapijski ciljati, detektovati u ranim fazama kancerogeneze kao „skrining“ markere ili utvrditi njihov prognostički ili prediktivni terapijski značaj. Tako, somatske mutacije gena *GNAS* za G protein su nađene u sekretin-stimulisanoj pankreasnoj soku pacijenata u dve trećine IPMN i u nekim PanIN ili PDCA, posebno u familijarnim slučajevima. Ispitivanje genetike u familijarnim slučajevima je značajno jer je PDCA u oko 10% hereditaran sa 80% penetrantnosti i javlja se kod sindroma hereditarnih tumorskih predispozicija, sindroma asociраних sa hereditarnim hroničnim inflamacijama pankreasa i familijarnim pankreatičnim kancerom (češće *BRCA2*, *PALB2*, *p16*, *STK11*, *PRSS1*, *ATM* alteracije) koji zahtevaju MNR monitoring svakih 3-6 meseca u prve 2 godine. Sklonost ka abdominalnom tipu gojaznosti i hipergliceridemiji su vezane za učešće stelatnih ćelija u kancerogenezi na bazi hroničnog pankreatitisa. Prediktorna uloga *hENT1* (kao i *cDK*, *RRM1*, *NOTCH3*) kao gemcitabin-transportera može imati veliki značaj za selekciju pacijenata, kao i enzimatska degradacija hijalurona fibrozne strome PDCA.

Hiruršku patologiju je u poslednje vreme obeležilo: novo TNM stadiranje i bolja definicija rezidualnog statusa (R0) koji je određen za više od 1mm od resekcionih margina, uloga dezmozoplazije (tumorske fibroze) u radiološko-hirurškom planiranju resekcije i utvrđivanje histološkog gradiranja rezidualnog PDCA nakon hemoradijacije. Najmanje četiri velike studije su pokazale izuzetan značaj određivanja ovih parametara za ukupne rezultate hirurškog i onkološkog lečenja.

Ako znamo da se kod 80% pacijenata sa karcinomom pankreasa dijagnoza postavlja u stadijumu lokalno uznapredovale i metastatske bolesti, onda moramo naglasiti značaj sistemske hemioterapije. Srednje preživljavanje kod pacijenata sa metastatskim karcinomom pankreasa bez terapije je tri meseca.

Decenijama je primena gemcitabina bio standard u lečenju metastatskog karcinoma pankreasa, ali bez značajnijeg popravljavanja ukupnog preživljavanja. Tokom poslednjih godina dva hemioterapijska protokola su postala standard u prvoj liniji terapije metastatskog karcinoma pankreasa. To su FOLFIRINOX i gemcitabin/nabpaclitaxel, i oba su pokazala jasnu prednost u ukupnom preživljavanju u odnosu na gemcitabine. U studiji Conroy-a iz 2011. godine je objavljeno da su pacijenti sa karcinomom pankreasa (ECOG performans status 0 i 1), koji su primili FOLFIRINOX, imali ukupno srednje preživljavanje 11.1 meseci, u odnosu na 6.8 meseci u grupi pacijenata koj su primali gemcitabine. U FOLFIRINOX grupi toksičnost je bila veća (5.4% pacijenata je imalo febrilnu neutropeniju). Studija Von Hoff-a iz 2014. godine je pokazala da kombinacija nabpaclitaxel/gemcitabine daje srednje ukupno preživljavanje 8.5 meseci, u odnosu na 6.7 meseci kad se primeni samo gemcitabine. U odnosu na opšte stanje pacijenta (PS) postoje tri opcije lečenja metastatskog karcinoma pankreasa: 1) za pacijente sa PS $\frac{3}{4}$, sa značajnim komobiditetom primenjuje se simptomatska terapija. 2) kod selektovanih pacijenata sa PS 2 može se razmotriti nabpaclitaxel/gemcitabine. 3) Kod pacijenata sa PS 2 i/ili povišenin bilirubinom do 1,5x ULN: monoterapija sa Gemcitabinom 4) Ako je PS 0 ili 1 i nivo bilirubina ispod 1.5 x ULN može se primeniti FOLFIRINOX ili nabpaclitaxel/gemcitabine. U drugoj liniji sistemske hemioterapije posle nabpaclitaxel/gemcitabine, savetuje se FOLFOX, FOLFIRI3 ili primena lipozomalnog irinotekana/5FU, a posle FOLFIRINOXA, gemcitabine, gemcitabine/capecitabin. I pored terapijskog napretka koji je napravljen u poslednjih 5 godina, srednje preživljavanje za pacijente sa metastatskom bolešću ostaje manje od jedne godine i nameće očajničku potrebu za razvojem novih lekova. Većina novih lekova koji se ispituju, kao osnovu koriste gemcitabin ili kombinaciju nabpaclitaxel/gemcitabine (AG) Od svih novih pristupa u istraživanju novih lekova u lečenju metastatskog karcinoma pankreasa najviše obećavaju sledeća dva: 1. Ciljana terapija koja deluje na tumor-

sku stromu- rekombinovana humana hijaluronidaza PEGPH20. Princip se zasniva da deplecija stromalnog hijalurona može smanjiti intersticijalni pritisak i tako popraviti aktivnost anti kancerskih lekova. Rezultat studije je ukazao da pacijenti koji imaju tumor pankreasa sa visokim sadržajem hijaluronske kiseline, ako prime PEGPH20+ gemcitabine/nabpaclitaxel imaju duži PFS i veće ukupno preživljavanje u odnosu na pacijente koji primaju samo gemcitabin/nabpaclitaxel. 2. Imunoterapijski pristup: Anti PD-1/PD-L1

ciljana terapija i vakcine. Ostali pristupi u istraživanju su: JAK Kinaze inhibitori, Targeting BTK: rekalkulacija imunokompetentnosti strome, ciljane terapije za BRCA mutacije, ciljana terapija aberacija tumor supresor gena u karcinomu pankreasa, karcinomske stem ćelije: ciljanje NOTCH puteva itd. Bez obzira na veliki broj studija koje ispituju nove lekove, još uvek nema revolucionarnih otkrića, a ukupno preživljavanje kod pacijenata sa metastatskim karcinomom pankreasa i dalje je vrlo skromno.

MINI SIMPOZIJUM: SAVREMENI STAVOVI U LEČENJU KONGENITALNIH ANOREKTALNIH ANOMALIJA KOD DECE

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Univerzitetska dečja klinika

SAVREMENI PRINCIPI DIJAGNOSTIKOVANJA I LEČENJA PACIJENATA SA ANOREKTALNIM ANOMALIJAMA

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

Anorektalne anomalije predstavljaju širok spektar kongenitalnih poremećaja u razvoju završnog dela digestivnog trakta, veoma često udruženih sa regionalnim anomalijama urogenitalnog trakta i sakruma. Klasifikacija ovih anomalija prema lokaciji fistule između rektuma i urotrakta kao i savremen pristup u operativnom lečenju počene osamdesetih godina prošlog veka primenom posteriosagitalnog pristupa. Od 1982. ova klasifikacija i operativna tehnika je prihvaćena u svetu kao standardan način lečenja.

Kada se postavi dijagnoza anorektalne anomalije prenatalno ili na rođenju neophodno je preoperativno u prvom danu života ispitati postojanje udruženih anomalija koje zahtevaju hitno lečenje (ultrazvučni pregled, observacija). Oko 50% svih pacijenata ima udruženu anomaliju urotrakta, a česte su i anomalije gastrointestinalnog (atrezije jednjaka, duodenuma) i kardiovaskularnog sistema. Sindromi kao što su VATER i VACTER i hromozomske anomalije nisu retkost. Sledeća važna dijagnostička stavka je da se tačno utvrdi tip anomalije i mogućnost definitivne korekcije na rođenju ili odluči o odloženoj operaciji sa ili bez otvaranja kolostome. S obzirom da se mekonijum spušta u prvom danu života, a da je vizuelizacija perinealne fistule u većini slučajeva moguća tek nakon toga, odluka o načinu lečenja se donosi u 2. danu života. Devojčice sa kloakom mogu imati udružen hydrocolpos u preko 50% slučajeva. Hydrocolpos najčešće pritiskom na trigonum mokraćne bešike otežava protok urina kroz uretere izazivajući megaureterohidronefrozu i zahteva hitnu dekompresiju vagine. Sakrum i kičmeni pršljenovi su najčešće anomalne koštane strukture, a na osnovu agenezije sakralnih pršljenova ili sakralnog indexa moguće je pretpostaviti postojanje poremećaja urinarne i fekalne kontinencije. Za verifikaciju nivoa fistule u slučaju viših fistula neop-

hodan je lateralni radiografski snimak sa elevacijom karlice. U slučaju otvaranja kolostome preporučena je razdvojena stoma na prelazu descendentnog u sigmoidni kolon. U fazi preoperativne evaluacije kod odložene operacije sa fistulom radi se distalni kolostogram da bi se odlučilo o tipu operacije. Ultrazvuk kičme do 5. meseca je obavezan kao skrining test za prisustvo okultnog spinalnog disrafizma, a u poslednje vreme se smatra da svi pacijenti moraju imati MRI kičme kao zlatni standard u detekciji ovih poremećaja. U slučajevima rektoperinealne fistule preoperativno radimo EMG ispitivanje radi detekcije lokacije i razvijenosti mišićnog kompleksa, a u cilju korelacije sa kliničkom slikom pacijenta. Od 1997. u operaciji kloake se primenjuje totalna mobilizacija urogenitalnog sinusa što je značajno skratilo operativnu proceduru i smanjilo procenat komplikacija.

Mesto laparoskopije u operativnom lečenju visokih anorektalnih anomalija (rektovezikalne i rektoprostatične fistule) se pokazalo opravdano naspram laparotomije, dok se u ostalih tipova anorektalnih anomalija ne preporučuje.

Cilj ovog rada je evaluacija savremenih principa lečenja anorektalnih anomalija i njihov uticaj na smanjenje komplikacija i uspešan funkcionalni ishod lečenja.

Klinička i radiografska evaluacija 224 pacijenta lečena na Univerzitetskoj dečjoj klinici u periodu od februara 1988. do februara 2015. godine klasifikovanih i lečenih po gore navedenim principima.

U našoj seriji lečili smo ukupno 224 pacijenta, od kojih 115 devojčica, od čega 26 sa kloakalnom anomalijom. U grupi dečaka lečeno je 109 pacijenata, od kojih 3 sa rektovezikalnom fistulom. Svi pacijenti su lečeni po gore navedenim principima i operisani posteriosagitalnim, anteriosagitalnim ili transrektalnim pristupom. U slučajevima rektovezikalne fistule kao i potrebe „vaginalnog switch-a“ pristupalo se kombinovano posteriosagitalno i uz laparotomiju. Reoperacija je radjena kod 1 pacijenta zbog pogrešno lociranog anusa, u 13 pacijenata zbog prolapsa rektalne sluznice, i u slučaju vaginalne strikture ili stenoze u 2 devojčice operisane zbog kloakalne anomalije. Imali smo jednu rektovaginalnu fistulu nakon operacije rektovesti-

bularne fistule koja je zahtevala reoperaciju. Analna stenoza se javila u devojčice koja je razvila ulcerozni kolitis refrakteran na konzervativnu terapiju i za sada ima otvorenu ileostomu.

Cilj lečenja anorektalnih anomalija je dovođenje rektuma, uretre i vagine u anatomske položaje i uspostavljanje kontrole pražnjenja stolice, urina i seksualne funkcije. Rekonstrukcija gastrointestinalnog i genitourinarnog trakta mora da se učini istovremeno u jednom aktu. I pored usko specijalizovanih timova, savremene dijagnostike, razvoja operativne tehnike i dalje značajan broj pacijenata ima poremećaj neke od ovih funkcija, a najčešće pate od opstipacije i prljanja veša. S obzirom da reoperacije nisu dale značajan pomak u uspostavljanju fekalne i urinarnе kontinencije razvijen je sistem „bowel managementa“ da bi se kontrolisano praznilo debelo crevo i osoba uspešno integrisala u društvo.

*Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Univerzitetska dečja klinika*

HIRURŠKO LEČENJE KLOAKALNIH ANOMALIJA

D. Vujović, M. Lukač, S. Sindić Antunović

Kloaka je najteži oblik u spektru urođenih anorektalnih anomalija kod devojčica i karakteriše se jednim otvorom na perineumu kroz koji se izlivaju uretra, vagina i rektum, prethodno formirajući zajednički rezervoar. U okviru kloakalnih anomalija postoji širok dijapazon kombinacija urođenih anomalija ova tri sistema, te imamo spektar koji obuhvata relativno jednostavne kloake sa dobrom prognozom za fekalnu i urinarnu kontrolu (zajednički kanal < 3cm), kao i one kod kojih ove funkcije i nakon uspešne hirurške rekonstrukcije ne mogu biti uspostavljene te je krajnji ishod urinarna i fekalna inkontinencija (zajednički kanal > 3cm). Ponekada je izgled perineuma na rođenju bizaran jer hipertrofični kožni nabori u predelu perinealnog otvora daju lažnu sliku falusa, te se u prvi mah čini da postoji poremećaj seksualnog razvoja.

Sa razvojem prenatalne dijagnostike sve češće se posumnja na postojanje kloake ili kloakalne ekstrofije, što predstavlja izazov za dečjeg hirurga u timu jer ne postoje jasni vodiči kako savetovati roditelje u tim slučajevima, s obzirom da je pouzdanost dijagnostike još uvek nedovoljna za donošenje jasnih i tačnih zaključaka. Udruženost kloakalnih anomalijama sa poremećajem razvoja drugih sistema kao što su hidronefroza, hidrokolpos, vertebralne anomalije, anomalije srca, vagine i uterusu, anomalije creva i centralnog nervnog sistema, VATER i VACTER sindromi, udru-

žene hromozomske anomalije, takođe pogoršavaju morbiditet i mortalitet ovih pacijenata.

Cilj rada je analiza rezultata operativnog lečenja kloake u svetlu postizanja fekalne i urinarnе kontinencije

Retrospektivnim uvidom u kliničku i radiografsku dokumentaciju 26 pacijenata operisanih zbog kloakalne anomalije u periodu 1988-2015 godine analizirane su operativne procedure, komplikacije i ishod lečenja. Fekalna i urinarna inkontinencija je evaluirana kod pacijenata starijih od 3 godine. Kriterijum za fekalnu kontinenciju je bila sposobnost da se dete spontano i kontrolisano prazni bez pomoći supozitorija ili klizme. Evaluacija urinarnе kontinencija se zasnivala na sposobnosti deteta da spontano i kontrolisano u potpunosti prazni bešiku. Dva pacijenta koja su umrla pre, a dva nakon operacije otvaranja kolostome u periodu između 1988-1998, sa udruženim kompleksnim anomalijama nisu uzeta u razmatranje u ovoj studiji.

Kod svih 26 pacijenata je na rođenju otvorena razdvojena kolostoma na prelazu descendentnog u sigmoidni kolon. U 6 pacijenata je postojala posterior kloaka. Posteriosagitalnim pristupom je učinjena genitourinarna i kolorektalna rekonstrukcija kod 20 pacijenata. Sve devojčice sa posterior kloakom su imale akcesornu uretru, kod 4 je pristupljeno transanorektalnim pristupom a kod 2 anterosagitalnim. Pet pacijenata je zahtevalo laparotomiju, u tri slučaja je rađen „vaginal switch“ a u 2 zamena vagine sa ilealnim konduktom. U 19 pacijenata je rađena totalna urogenitalna mobilizacija. Hidrokolpos je dijagnostikovao u 8 pacijenata (7 prenatalno) i kod svih su bile prisutne duple Milerove strukture. Piokolpos je bio prisutan u 4 pacijenta, a megauretrohidronefroza u 8. Svi pacijenti sa hidrokolposom su imali ili vaginalnu drenažu ili vezikostomu. Hirurške komplikacije su uključivale vaginalne strikture ili stenozе u 2 pacijenta (pre nego što se počela primanjivati totalna urogenitalna mobilizacija) i analnu stenozu kod jedne devojčice koja je razvila ulcerozni kolitis refrakteran na terapiju i za sada ima otvorenu ileostomu. Prolaps rektalne mukoze se javio u 8 pacijenata kao posledica slabosti analnog sfinktera. Voljnu defekaciju ima 20 pacijenata, praćenu povremenim prljanjem veša u 10 od njih. U 10 pacijenata se javlja opstipacija koja se koriguje ishranom i laksativima po potrebi. U 5 slučajeva postoji fekalna inkontinencija i oni su uključeni u „bowel management“ program, koji se sprovodi kod 2 devojčice preko Maloneove ACE procedure („antegrad continence enema“). Pacijent sa udruženim ulceroznim kolitisom još uvek ima ileostomu. Čista intermitentna kateterizacija mokraćne bešike se primenjuje u 9 pacijenata, transuretralno u 7, a kroz kondukt po Mitrofanoffu u 2 slučaja.

Prepoznavanje anomalije u prenatalnom uzrastu omogućava upoznavanje roditelja sa ovom kompleksnom anomalijom i efikasnu drenažu genitourinarnog trakta u slučaju hidrokolposa što smanjuje mortalitet i morbiditet. Primarna operacija kloakalne anomalije mora uključiti istovremeno i rekonstrukciju genitourinarnog trakta. Komplikacije tipa vaginalnih striktura i fistula se mogu smanjiti primenom totalne urogenitalne mobilizacije. Urinarnu kontinenciju nakon operacije kloake je teže postići nego kontrolu pražnjenja creva. „Bowel management“ program omogućava da i fekalno inkontinentne pacijente držimo čiste i omogućimo im socijalno prihvatljiv život. Lečenje ovih kompleksnih pacijenata zahteva specijalno treniran tim. Doživotno praćenje je neophodno zbog poremećaja kolorektalne funkcije (opstipacija, inkontinencija), urinarnog sistema i seksualne funkcije.

*Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Univerzitetska dečja klinika*

DIJAGNOSTIKA I FIZIKALNI TRETMAN DISFUNKCIJE SPOLJAŠNJEG ANALNOG SFINKTERA U DECE SA ANOREKTALNIM ANOMALIJAMA

I. Petronić Marković

Postojanje i fiziološka uloga spoljašnjeg analnog sfinktera, kod anorektalnih anomalija, godinama je bila kontraverza. Dilema je da li je spoljašnji analni sfinkter prisutan kod anorektalnih anomalija i kakav je njegov funkcionalni značaj u kontinenciji.

Iz tog razloga su uvedena elektrodijagnostička ispitivanja pre svega elektromiografsko (EMG) ispitivanje, kao značajna metoda za utvrđivanje prisustva i karakteristika analnog sfinktera (lokalizacija, morfologija i stepen neurogenog oštećenja).

EMG ispitivanje spoljašnjeg analnog sfinktera se primenjuje radi jednostavne identifikacije i pristupačnosti u postavljanju koaksijalnih iglenih elektroda koje se postavljaju na više mapping tačaka, a najmanje na četiri (12h, 3h, 6h, 9h).

Nalaz ukazuje na prisustvo analnog sfinktera, postojanje kružne ili izmenjene forme, kao i registraciju mišićne aktivnosti i postojanje neurogene lezije motorne grane pudendalnog nerva odgovornog za njegovu inervaciju.

Ova ispitivanja značajno je sprovoditi pre i postoperativno, na osnovu čega se određuje dalji fizikalni tretman. Fizikalna terapije se sastoji od primene Transkutane električne nervne stimulacije (TENS), električne stimulacije ekspanzionalnim strujama (ES), inetrferentne struje (IF), kineziterapija za jačanje ab-

dominalne i pelvične musculature kao i trening kontinencije uz primenu biofeedback metode uz higijensko-dijetetski režim.

Na osnovu kliničkog praćenja i kontrolnih elektromiografskih ispitivanja posle završenih fizikalnih terapija donosi se konzilijarna odluka o daljem lečenju.

Univerzitetska dečja klinika, Beograd

„TETHERED SPINAL CORD“ U PACIJENATA SA ANOREKTALNIM ANOMALIJAMA

M. Raičević

Tethered spinal cord (tethered cord, tethering medulae spinalis) se definiše kao fiksacija medule za koštane spinalne strukture ili neki drugi intraspinalni entitet (lipom, dermoidna cista, hemangiom). U tom slučaju medula nije slobodna, već je „sapeta-zavezana“. Može biti primarni (kongenitalni) ili sekundarni (javlja se u slučajevima u kojima je normalna anatomija kaudalne kičmene moždine narušena infekcijama, fibrozom ili tumorom).

Primarni tethered cord predstavlja jednu od najkompleksnijih anomalija nervnog sistema koja se najčešće javlja u sklopu spinalnog disrafizma.

Spinalni disrafizam predstavlja spektar kongenitalnih anomalija koje se karakterišu nepotpunom fuzijom srednje linije mezenhima, kosti i neuralnih elemenata kičme. Obzirom da su koža i nervni sistem ektodermalnog porekla njihove anomalije se dešavaju simultano.

Postoje dva osnovna tipa spinalnog disrafizma:

1. Otvoreni – na rođenju je jasna klinička slika koja se često manifestuje oduzetošću donjih ekstremiteta, deformitetima stopala i problemima sa kontrolom sfinktera. Otvoreni spinalni disrafizam je gotovo uvek udružene sa anomalijama CNS-a (hidrocefalus, Arnold Chiari II)
2. Zatvoreni (često nazivani okultni) – karakteriše se intaktnim kožnim pokrivačem iznad nervnog tkiva, a može se manifestovati različitom kliničkom slikom (slabošću obično jedne noge, deformitetima stopala, trnjenjem ili bolovima u nogama, problemima sa mokrenjem..). Različite paraspinalne lezije u srednjoj liniji lumbosakralne regije mogu se smatrati markerima za okultni spinalni disrafizam (subkutani lipom, dermalni sinus, izrasline u vidu repa, hipertrichoza, hiperpigmentacija, kongenitalna kožna aplazija..). Zatvoreni spinalni disrafizam prate anomalije udaljenih sistema organa (srce, bubrezi, digestivni trakt..). Poznati su sindromi: OEIS (Omfalocela, Ekstrofija, Imperforantni anus, Spinalne malformacije sa tethered cordom),

VACTERL (Vertebralne anomalije, Analna atrezija, Kardiološki problemi, Traheozofagealna fistula i/ili Ezofagealna atrezija, Renalne anomalije i Limb-deformiteti ekstremiteta), Currarino trias (anorektalne anomalije, presakralna masa, sakralne anomalije).

Tetering medule se javlja u oko 25 % pacijenata sa anorektalnim anomalijama. Sa porastom broja kompleksnih anorektalnih anomalija raste i prevalenca teteringa. Pacijenti sa disgenezijom sakruma i urološkim problemima gotovo sigurno imaju tethered cord. Oni obično imaju izraženije anorektalne defekte, slabije razvijen sakrum, slabije razvijenu perinealnu muskulaturu i učestalije spinalne probleme. Pacijenti sa anorektalnim anomalijama i tethered cord-om imaju lošiju prognozu po pitanju funkcije mokraćne bešike i creva.

Neki pacijenti imaju fekalnu i urinarnu inkontinenciju uprkos odlično izvršenoj operaciji. Udruženi problemi kao što su slabo razvijen sakrum i prisutni tethered spinal cord verovatno doprinose nemogućnosti da se postigne kontinencija.

Stvarni uticaj samog tethered cord-a na funkcionalnu prognozu ostaje nejasno. Neurohirurška literatura ukazuje da untethering (oslobađanje kičmene moždine) smanjuje motorne i senzitivne probleme. Nema dokaza da ova operacija utiče na funkcionalnu prognozu pacijenata sa anorektalnom malformacijom, ali može povoljno uticati na funkciju mokraćne bešike.

Medula može ponovo da se „fiksira“. U tom slučaju, pre svega u periodu nitenzivnog rasta deteta, javljaju se bolovi u leđima i nogama, otežan je hod, prisutna je slabost donjih ekstremiteta, stopala se deformišu. Ponovno oslobađanje medule u većini slučajeva dovodi do poboljšanja simptoma od strane nogu. Operativni zahvat je manje efikasan kad su u pitanju problemi sa crevima i mokraćnom bešikom.

*Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Univerzitetska dečja klinika*

HIRURŠKE IMPLIKACIJE ANOMALIJA GENITOURINARNOG TRAKTA KOD PACIJENATA SA IMPERFORIRANIM ANUSOM

Z. Krstić

Strukturne anomalije urinarnog trakta se dešavaju sa velikom učestalošću kod dece sa anorektalnim malformacijama (ARM) i uzrok su signifikantnog morbiditeta i mortaliteta. Viđaju se u oko 50% dece sa ARM, tim češće što je anomalija viša: (čak 90% kod fistule u nivou vrata bešike, 60% kod rektoprostatične fistule i 30% kod rektobulbarne fistule). U ovim slučajevima,

genitalne i urinarne anomalije su često udružene, naročito kod kloaka (90%: 20% ako je zajednički kanal kraći od 3cm, a 80% ako je zajednički kanal duži od 3cm). Međutim, funkcionalne abnormalnosti tipa neurovezikalne disfunkcije često nisu dobro procenjene.

Poznato je da se različiti stepeni anorektalnih, genitourinarnih, vertebralnih (anomalije sakruma) i ortopedskih anomalija nalaze udruženi i da mogu biti praćeni neurološkim deficitom. Okultni spinalni disrafizam sa tethered cord sindromom, lipomima, neuroenteričnim cistama i diastatomyelima se prepoznaju udruženi sa ARM. Mada je prirodna evolucija ovih entiteta u okviru ARM nepotpuno poznata, za tethered cord sindrom se zna da ima značajne urološke implikacije koje mogu biti progresivne i koji se mogu popraviti hirurškom intervencijom. Dokazana je korist od skrining ultrasonografije u otkrivanju spinalnog disrafizma.

Sama hirurgija, izvedena čak i od iskusnih hirurga, nosi izvestan rizik i ima ulogu u etiologiji nekih udruženih anomalija kao što su neurovezikalna disfunkcija i strikture i tortuoznost uretre.

Neobično je važan neonatalni skrining, kao i multidisciplinarni i integralni pristup i planiranje hirurških intervencija. Cilj je prezervacija bubrežne funkcije i optimalan kvalitet života (socijalna kontinencija, samodovoljnost /samostalnost/ i zadovoljavajuća seksualna funkcija). Poseban rizik postoji kod pacijenata sa solitarnim bubregom, sa bilateralnim refluksom, sa jasnim ožiljavanjem bubrega, sa rekurentnim urinarnim infekcijama i disfunkcionalnom bešikom. Rana hirurška korekcija je potrebna za oslobađanje opstrukcije (hidrokolpos, ektopični ureter) i radi se već prilikom otvaranja divided kolostomije. Isto tako rana korekcija je potrebna kod nemogućnosti drenaže urina (vezikostomije, ureterostomije ili pijelostomije). Stroga i redovna urološka reevaluacija je potrebna za pravovremeni medikalni tretman (CIC, urinarni kateter u toku noći, antiholergici, uroprofilaksa, irigacije bešike gentamicinom).

*Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Univerzitetska dečja klinika*

LEČENJE FEKALNE INKONTINENCIJE U DECE SA ANOREKTALNIM ANOMALIJAMA

M. Lukač, S. Sindić Antunović, D. Vujović

I pored velikog napretka u operativnom lečenju kongenitalnih anorektalnih anomalija u poslednjih 30 godina, značajan procenat dece ima dugotrajne probleme sa fekalnom inkontinencijom, što prouzrokuje psihološke i socijalne probleme. Osim fekalne inkon-

tinencije, koja se javlja u oko 25% do 30% pacijenata operisanih zbog anorektalnih anomalija, još oko 30% ovih pacijenata imaju druge funkcionalne poremećaje defekacije kao što su opstipacija, povremeno prljanje veša i fekalna inkontinencija tokom perioda dijareje. Opstipacija je najznačajnija postoperativna funkcionalna komplikacija i javlja se u rasponu od 10% do 73%, a praćena prelivanjem fekalnog sadržaja dovodi do pseudoinkontinencije i prljanja veša.

Lečenje fekalne inkontinencije u dece operisane zbog anorektalnih anomalija podrazumeva razlikovanje dve grupe poremećaja. Prvu grupu pacijenata čine oni sa istinskom fekalnom inkontinencijom, koji nemaju voljno pražnjenje creva jer su rođeni sa tipom anomalije koja ima lošu prognozu (rektovезikalna fistula, kloaka sa zajedničkim kanalom dužim od 3cm, „tethered cord“, agenezija više od 2 sakralna pršljena). Drugu grupu pacijenata čine oni koji su rođeni sa anorektalnom anomalijom koja ima prognostički dobru funkciju, ali izraženu opstipaciju koja je loše lečena, te su razvili pseudoinkontinenciju. Ova druga grupa nakon pražnjenja fekalnih masa i ispravne doze laksativa ima voljno pražnjenje debelog creva i prestaje da prlja veš.

Cilj našeg rada je da pokažemo rezultate lečenja fekalne inkontinencije u dece operisane zbog anorektalnih anomalija rođene sa prognostički lošom funkcijom kolona.

Uvidom u medicinsku dokumentaciju Univerzitetske dečje klinike analizirani su pacijenti lečeni zbog fekalne inkontinencije u periodu od februara 1988. do februara 2015. godine posteriosagitalnim pristupom. Ukupno je operisano 224 dece sa anorektalnim anomalijama, a analizirana je dokumentacija 52 pacijenta lečena zbog fekalne inkontinencije. Lečenje je bilo operativno u 9 pacijenata kod kojih je učinjena Maloneova ACE procedura („antegrade continence enema“), a kod ostalih 43 je sproveden tretman creva („bowel management“). Operativno lečenje je sprovedeno kod pacijenata kod kojih je prethodno uspešno sprovedjen „bowel management“. Tretman creva je uvek uspostavljen u bolničkim uslovima, pri čemu se određivala količina i sastav klizme (fiziološki rastvor, hipertonični slani rastvor, dodatak sapunice, glicerina) i dijeta, čime se postizalo da pacijent tokom naredna 24h bude čist i u svom vešu bez pelena. Praćenje pražnjenja creva je vršeno nativnim radiografskim snimcima. Uspešnim se smatralo lečenje koje je omogućilo da pacijent 24h nakon tretmana bude čist, tj. ne prlja veš. Pacijenti su periodično kontrolisani, a u međjuvremenu su majke vodile dnevnik u koji su beležile neophodne podatke o načinu pražnjenja creva i prljanju veša.

Inicijalno uspeh je postignut u 39 (90,6%) konzervativno lečenih pacijenata. Nakon odlaska kući i promene uslova u odnosu na bolničke, uspešnost je u prva 3 meseca nakon započinjanja konzervativne terapije smanjena na 83,7% (36 pacijenata). Evaluacija uspešnosti lečenja nakon 1 godine je bila 93% (40 pacijenata). Pacijenti koji su ušli u pubertet (stariji od 13. godina), su dostigli uspešnost lečenja od 95%. Operativno lečeni pacijenti ACE procedurom su imali uspešnost 100% u prvoj godini lečenja. Komplikacije u vidu stenozе ili kvašenja oko stome su se javile u 2 (22%) pacijenta.

Premda je uspešnost ACE procedure 100% ona se zbog mogućih komplikacija ne preporučuje pre nego što pacijent pokaže želju da se osamostali u sprovođenju tretmana creva. Uspeh konzervativnog lečenja zavisi od mogućnosti da se nađe pravi tip klizme, lekova i dijete kao i discipline roditelja da se isti postupak sprovodi svakodnevno po stogo propisanom režimu. Motivacija pacijenta koja raste sa godinama je značajan faktor koji doprinosi da je program uspešniji kod tinejdžera nego kod manje dece. S obzirom da je konzervativni način lečenja ne agresivan, ostavlja mogućnosti napretku hirurške tehnike ili medikamentoznog lečenja fekalne inkontinencije u budućnosti.

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

OPERATIVNO LEČENJE FEKALNE INKONTINENCIJE U ADULTNIH PACIJENATA

Z. Krivokapić

Analna inkontinencija predstavlja nemogućnost voljne kontrole stolice i gasova i drastično narušava kvalitet života bolesnika. Najčešći uzrok analne inkontinencije su porodajne povrede medjice III i IV stepena čija incidenca je relativno visoka (0,06-23,9%) jer još uvek nema efikasne prevencije. Reparacija analnih sfinktera je najčešći način lečenja ovih povreda.

U periodu 1990-2015, na III odeljenju I hirurške klinike je urađeno 155 operacija zbog adultne fekalne inkontinencije. U 11 slučajeva su uzroci fekalne inkontinencije bili neuropatija i/ili teško (ireparabilno) oštećenje analnih sfinktera tako da su urađene 4 graciloplastike sa implantacijom stimulatora, 1 graciloplastika bez ugradnje stimulatora, 1 gluteus maximus plastika, 4 zadnje plastike po Parksu i jedna PNE/SNS (stimulacija sakralnih nerava). Kod 144 pacijenata je zbog povrede analnih sfinktera urađena reparacija analnih sfinktera. Analizirani su dugoročni rezultati 65 pacijenata kod kojih je rađena reparacija

analnih sfinktera u periodu 1990-2002. Porodjajna trauma perineuma je bila uzrok analne inkontinencije u 72,3% slučajeva, fistulotomija u 13,8%, nespicifična trauma u 9,2% i ratne povrede u 4,6% slučajeva. U svim slučajevima je uradjena detaljna dijagnostika koja podrazumeva analnu manometriju, defekografiju i elektromiografiju analnih sfinktera. Težina fekalne inkontinencije je određivana Wexnerovim skorom. Prednja sfinkteroplastika je uradjena u 52, lateralna u 9 i zadnja u 4 bolesnika

Rezultati lečenja su vrednovani Wexnerovim i Browning-Parks skorom. Tri meseca nakon operacije odlični rezultati su postignuti u 55,5% slučajeva, dobri u 18,5%, zadovoljavajući u 16,9% i loši u 9,2% bolesnika. Nakon dužeg praćenja, došlo je do pogoršanja inicijalno dobrih rezultata. Nakon prosečnog praćenja od 80 meseci odlični rezultati su postignuti u 26,8%, dobri u 21,4% zadovoljavajući u 12,5% i loši u 39,3% bolesnika. Vrednosti Wexner skora su značajno poboljšane

sa prosečnih 17,8 poena registrovanih preoperativno, na 3,6 poena, 3 meseca nakon operacije. Nakon dužeg praćenja (80,1 mesec), prosečne vrednosti Wexnerovog skora su iznosile 6,3 poena, što je ukazalo na pogoršanje funkcije kontinencije u funkciji vremena.

Reparacija analnih sfinktera nakon povrede omogućuje dobre rezultate u više od 2/3 bolesnika ali tokom vremena dolazi do pogoršanja tako da se zadovoljavajuću rezultati nakon dužeg praćenja mogu očekivati u polovine operisanih bolesnika. Kada reparacija analnih sfinktera nije moguća /slučajevi neuropatske fekalne inkontinencije, teškog – ireparabilnog oštećenja analnih sfinktera, atrezija anusa/ ili kada su rezultati reparacije analnih sfinktera nezadovoljavajući, indikovane su kompleksne metode transpozicije drugih mišića sa ili bez elektrostimulacije (graciloplastika, gluteus maximus plastika) ili direktna stimulacija sakralnih nerava elektrostimulatorima (SNS).

MINI SIMPOZIJUM: NOVINE U LEČENJU HRONIČNE SRČANE INSUFICIJENCIJE – INTERAKCIJA KARDIOLOGA, ENDOKRINOLOGA I FARMACEUTA

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
KBC Zvezdara

LEČENJE SRČANE INSUFICIJENCIJE SA OČUVANOM SISTOLNOM FUNKCIJOM LEVE KOMORE – ZNAČAJ DOZE I KONCENTRACIJE BETA BLOKATORA

M. Dekleva Manojlović

Polovina broja bolesnika sa kliničkim sindromom srčane insuficijencije (SI), a i polovina hospitalizovanih bolesnika zbog akutne dekompenzacije srca imaju, prema dostupnoj literaturi, očuvanu globalnu sistolnu funkciju leve komore procenjenu puteme ejeckione frakcije (LVEF). Ovaj oblik SI je zastupljen u starijih osoba i u žena. Primarni ciljevi lečenja su smanjenje kongestije u plućnoj i/ ili sistemsnoj cirkulaciji i korekcija etiološkog faktora koji je doveo do SI sa dominantno dijastolnom disfunkcijom LK (koronarna bolest, hipertenzija...). Još uvek nije ustanovljen terapijski model za bolesnike sa SI i očuvanom LVEF, tako da se lečenju ovih bolesnika pristupa na isti način kao i bolesnicima sa smanjenom LVEF i SI. Medjutim, pokazano je da inhibicija renin-angiotenzin-aldosteron sistema čiji je efekat potvrđen kod bolesnika sa SI i smanjenom LVEF, u grupi sa očuvanom sistolnom funkcijom nije pokazala terapijski efekat čak ni na redukciju miokardne fibroze i hipertrofije miokarda, što je bio slučaj na eksperimentalnom modelu. Zajednička karakteristika svih bolesnika sa SI i očuvanom LVEF je neelastična LK sa povišenim vrednostima enddijastolnog pritiska i stoga neadekvatno dijastolno punjenje LK. U tom smislu primena diuretika i vazodilatatora je opravdana samo ukoliko ne redukuje udarni volumen LK. Primena beta blokera kod ove kategorije bolesnika sa SI je značajno popravila stepen preživljavanja i ovaj efekat je kako, dozno zavistan, tako i zavistan od dužine upotrebe leka, te je smanjenje mortaliteta ustanovljeno posle tri i više godina praćenja. Mehanizam dejstva je najverovatnije višestruk s obzirom i na heterogenost promena LK koje se sreću u ovoj grupi bolesnika. U literaturi se opisuju redukcija srčane frekvencije, smanjenje enddijastolnog pritiska LK, prevencija dinamike

hipertrofije i miokardne fibroze i antioksidativni efekat. Da bismo u budućnosti objasnili mehanizme dejstva beta blokera u lečenju bolesnika sa SI i očuvanom LVEF i njihov terapijski učinak potrebno je praćenje njihove koncentracije u krvi, optimizacija individualne doze i dužine lečenja.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
KBC Zvezdara

PREPORUKE ZA LEČENJE SRČANE INSUFICIJENCIJE SA SNIŽENOM GLOBALNOM SISTOLNOM FUNKCIJOM LEVE KOMORE – ULOGA BETA BLOKATORA

A. Arandelović

U lečenju bolesnika sa srčanom insuficijencijom (SI) i smanjenom globalnom funkcijom leve komore, procenjenom preko ejeckione frakcije (EFLK), postoje pet glavnih ciljeva: 1) identifikacija i korekcija bolesti i stanja koje prouzrokuje SI (hiruško zbrinjavanje valvularnih mana, revaskularizacija miokarda, agresivni tretman hipertenzije...), 2) eliminacija akutnog precipitirajućeg faktora koji prouzrokuje simptome i znake SI kod predhodno kompenzovanih bolesnika (tretiranje akutnih infekcija, aritmija...), 3) tretman simptoma SI koji obuhvata terapiju kongestije u plućnoj i sistemsnoj cirkulaciji s jedne strane i terapiju povećanja udarnog volumena vitalnih organa s druge, 4) modulacija neurohumoralnih odgovora (prevencija patološkog remodelovanja, usporavanja procesa disfunkcije LK), 5) poboljšanje i produženje kvalitetnijeg života za osobe sa SI. Pored diuretika, ACE inhibitora AT1 blokatora, vazodilatatora koji su godinama unazad sastavni deo terapijske palete za SI, podaci o beta blokerima su bili duži niz godina kontraverzni. Prema ranijim preporukama beta blokeri su smatrani lekovima koji su kontraindikovani u SI, pre svega zbog njihovog negativnog inotropnog dejstva i mogućnosti pogoršanja simptoma SI. Skorašnje studije su, pak, pokazale sa su beta blokeri veoma korisni lekovi u terapiji SI jer poboljšavaju udarni volumen leve komore, uspora-

vaju hemodinamsko pogoršanje i tok SI poboljšavaju preživljavanje i to kod bolesnika sa SI ishemijske i neishemijske etiologije. Verovatni mehanizmi dejstva su smanjenje aktivacije i tonusa simpatikusa, produženje faze dijasolnog punjenja kao i antiishemijski efekat. Beta blokeri se, prema važećim preoprukama za lečenje SI, najbolje tolerišu u stabilnoj fazi hronične SI tj kada postoji euolemija i kao rezultat mogu imati smanjenje broja hospitalizacija i bolje preživljavanje. U ovoj grupi bolesnika pokazano je da je smanjenje frekvencije srca putem beta blokade za oko 5 otkucaja u minuti udruženo sa smanjenjem rizika od mortaliteta za 18 %. Režim lečenja beta blokerima je od malih doza sa postepenim povećanjem do ciljnih vrednosti. U kliničkim studijama su testirani kavedilol (neselektivni beta i alfa blokator), bisoprolol, metoprolol i nebivolol (selektivni beta 1 blokeri).

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
KBC Zvezdara

SPECIFIČNOSTI LEČENJA SRČANE INSUFICIJENCIJE KOD BOLESNIKA SA DIABETES MELLITUS-OM

T. Beljić Živković

Dijabetes može dovesti do popuštanja srca, nezavisno od ishemijske bolesti srca, putem razvoja dijabetične kardiomiopatije, u osoba sa normalnom ili nešto nižom ejectionom frakcijom. Dijabetična kardiomiopatija je stanje kada postoji poremećaj u funkciji ili strukturi miokarda u odsustvu epikardijalne koronarne bolesti, hipertenzije ili valvularne bolesti. Otkriva se pojavom dijasolne disfunkcije ehokardiografijom. Miokardna fibroza i hipertrofija su glavne strukturalne promene u kardiopatiji u dijabetesu. Kardio 82Rb- PET/CT otkriva mikrovaskularnu disfunkciju u osoba sa tip 2 bez ikakvih kliničkih manifestacija. Za svaki 1% porasta HbA1c, raste rizik za kongestivnom srčanom insuficijencijom za 15%. Mikroalbuminurija je nezavistan faktor rizika za popuštanje srca. Rizik se povećava sa udruženom pojavom gojaznosti, hipertenzije i oboljenja bubrega. Nema većih specifičnosti u lečenje popuštanja srca u osoba sa dijabetesom. Osobe sa dijabetesom često imaju bubrežnu disfunkciju i hiperkalijemiju. Ukoliko je izračunata glomerulska filtracija (eGFR) < 60 ml/min, doza ACE inhibitora i angiotenzin receptorskih antagonista bi trebalo da bude smanjena. Povećanje doze je postepeno, uz monitoring elektrolita, kreatinina i arterijskog pritiska. Beta blokatori su indikovani ako postoji sistolna disfunkcija. Metformin nije potrebno ukidati, pošto veća pojava laktične acidoze nije dokazana ni u jed-

noj meta analizi kliničkih studija. Dozu metformina podešavati prema eGFR. U obaveznu dugoročnu terapiju spadaju ACE inhibitori, beta blokatori, diuretici, statini i aldosteron receptorski antagonisti. Dijabetes je nezavisni prediktor mortaliteta u osoba sa srca i očuvanom funkcijom leve komore. Međutim, nijedna prospektivna studija nije dokazala da idealna glikoregulacija u dijabetesu smanjuje mortalitet. Nijedna anti-dijabetična terapija ne povećava rizik od popuštanja srca, izuzev kombinacije tiazolidinediona i insulina. Pioglitazon je kontraindikovano u osoba koje su imale kongestivnu srčanu insuficijenciju.

Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu

ZNAČAJ FARMAKOKINETIKE BETA BLOKATORA U LEČENJU SRČANE INSUFICIJENCIJE – PRIPREMA MATERIJALA I ODREĐIVANJE KONCENTRACIJE LEKA U BIOLOŠKOM MATERIJALU

Z. Vujić, M. Crevar Sakač

Blokatori beta adrenergičkih receptora su značajna grupa lekova koja se koristi u terapiji velikog broja kardiovaskularnih oboljenja. Za ispitivanje farmakokinetičkih i farmakodinamskih osobina, interakcija i kontrole trovanja važno je praćenje koncentracije leka i metabolita. Metode koje se koriste u analitici beta blokatora moraju biti dovoljno selektivne, osetljive i reproduktivne. S obzirom da su uzorci biološkog materijala složene smeše jedinjenja endogenog i egzogenog porekla, bioanalitičke metode zahtevaju prethodnu pripremu uzoraka. Cilj pripreme je prečišćavanje i koncentrisanje analita. Najčešće korišćene tehnike su: tečno-tečna ekstrakcija, precipitacija proteina, čvrsto-tečna ekstrakcija i čvrsto-tečna mikroekstrakcija. Pravilnim izborom metode za pripremu uzoraka biološkog materijala značajno se povećava osetljivost odabrane analitičke metode. U literaturi je opisan veliki broj metoda za određivanje pojedinačnih beta blokatora u uzorcima biološkog materijala (tankoslojna hromatografija (TLC), kapilarna elektroforeza (CE), visoko-efikasna tečna hromatografija (HPLC), gasna hromatografija (GC)). Izborom odgovarajuće stacionarne i mobilne faze HPLC metodom se može istovremeno odrediti veći broj različitih beta blokatora. Najčešći izbor je nepolarna stacionarna faza i polarna i kisela (pH = 3–4) mobilna faza. Nedostatak tečne hromatografije je nedovoljna osetljivost detektora za određivanje veoma niskih koncentracija analita. Poslednjih godina prednost imaju metode tečne i gasne hromatografije spregnute sa masenom spektrometrijom.

metrijom (LC-MS i GC-MS), a posebno tečne hromatografije sa tandemskom masenom spektrometrijom (LC-MS/MS). Veliki izbor metoda jonizacije i masenih analizatora kao i različiti načini rada koji se mogu primeniti u metodama MS omogućavaju istovremeno određivanje velikog broja β -blokatora prisutnih u nanomolskim koncentracijama u kompleksnim matriksima. Savremene potrebe za određivanjem beta adrenergičkih blokatora u uzorcima krvi u koncentracijama manjim od pg/L zahtevaju još osetljivije analitičke metode. Velike mogućnosti pruža metoda nano tečna hromatografija (NLC) koju karakterišu mali protok mobilne faze i mali dijametar hromatografske kolone.

- A. Arandžević 57
 A. Bontić 17
 A. Đurić Stefanović 46
 A. Friedberg 42
 A. Glišić 33
 A. Jovanović 30
 A. Jurišić 10
 A. Kezić 18
 A. Rašić Marković 2
 A. Stefanović 36
 B. Filipović 41
 B. Nikolić 28
 B. Rankov Petrović 5
 B. Stojimirović 14, 18
 Đ. Bajec 47
 D. Đerić 12
 D. Đerić 12, 13
 D. Hrnčić 3
 D. Jovanović 24
 D. Mašulović 46
 D. Mladenović 4
 D. Plećaš 34
 D. Popović 43
 D. Radenković 45
 D. Radivojević Đokić 20
 Đ. Šaranović 46
 D. Stanisavljević 7
 D. Stanojević 29
 D. Vasin 46
 D. Vojnović Milutinović 5
 D. Vujović 51, 52, 54
 G. Jevtić 2
 G. Lilić 46
 G. Trajković 8
 I. Likić Lađević 38
 I. Palibrk 47
 I. Petronić Marković 53
 J. Kovač 46
 J. Marinković 7
 J. Stojnić 39
 J. Trbojević Stanković 18
 J. Zidverc Trajković 12, 13
 K. Jeremić 35
 Lj. Đukanović 20
 Lj. Lazić 46
 M. Crevar Sakač 58
 M. Daković 44
 M. Dekleva Manojlović 57
 M. Krstić 46
 M. Laušević 22
 M. Lazović 2
 M. Lukač 51, 52, 54
 M. Micev 48
 M. Mitrović 46
 M. Radović 15
 M. Raičević 53
 M. Savin 16
 M. Vasiljević 26
 M. Velimirović 2
 M. Živković 2
 N. Arsović 12
 N. Jovanović 15
 N. Mijalković 49
 N. Milić 10
 N. Milinić 42
 N. Petronijević 2
 N. Puškaš 4
 N. Radonjić 2
 O. Antonović 33
 O. Stanojlović 1
 R. Blagojević 20
 R. Naumović 20
 R. Naumović 21
 S. Dragojević Dikić 31
 S. Jovanović Srzentić 32
 S. Kadija 36
 S. Lukić 43
 S. Pavlović 12
 S. Plešinac 32
 S. Radojević Škodrić 25
 S. Rakić 26
 S. Simić Ogrizović 22
 S. Sinđić Antunović 51, 52, 54
 S. Spremović Rađenović 38
 S. Vidaković 37
 T. Beljić Živković 58
 T. Jemcov 15
 T. Nikolić 2, 46
 T. Stojković 2
 V. Garović 9
 V. Kesić 40
 V. Ležaić 14, 20
 V. Marković 20
 V. Mihailović Vučinić 24, 25
 V. Novaković 42
 V. Pažin 28
 V. Škodrić Trifunović 24
 V. Šušić 1
 V. Vlatković 16
 Z. Džamić 20
 Z. Krivokapić 55
 Z. Krstić 54
 Ž. Miković 27
 Z. Obradović 9
 Ž. Perišić 31
 Z. Vujić 58

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tekst rada (posebno citate i imena autora) treba povezati sa literaturom odgovarajućim brojevima (10, (10), ¹⁰, [10]). Na 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, izda-

nje, izdavača, mesto izdavanja i godinu izdavanja.

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

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

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

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

Akademik Đorđe Radak

INSTRUCTIONS FOR OUR CONTRIBUTORS

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

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

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

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

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

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

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

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

Articles written in English should have a summary in Serbian.

On the top of the first page there should be the name of the institution, than the title of the article, under the title the author's full name and surname, as well as the

names of the associates, if any (without academic or other titles).

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

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

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

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

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

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

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

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

Academician Đorđe Radak

Glavni i odgovorni urednik: Akademik Đorđe Radak

Sekretar – Secretary: Prof. dr ZVEZDANA KOJIĆ

Sekretar redakcije: Mr VIKTORIJA POPOVIĆ

Lektor za srpski jezik: NATAŠA MICIĆ

Lektor za engleski jezik: DANKA SINADINOVIĆ

Tehnički urednik: VLADIMIR RADEVIĆ

Izdavač i vlasnik: MEDICINSKI FAKULTET UNIVERZITETA U BEOGRADU

Uredništvo i administracija: 11105 Beograd, Dr Subotića br. 8, soba 311

Realizacija: Pekograf, Beograd

Tiraž: 500 primeraka

