

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
Prof. 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

Dr Viktorija Popović

MEDICINSKA ISTRAŽIVANJA

— 47. SIMPOZIJUM STREMLJENJA I NOVINE U MEDICINI

10 - 14. decembar 2018. godine, svečana sala Dekanata Medicinskog fakulteta

ORGANIZACIONI ODBOR

Prof. dr Đuro Macut, predsjednik

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

Dr Viktorija Popović

SADRŽAJ

MINI SIMPOZIJUM

BOLESTI MALIH KRVNIH SUDOVA MOZGA:

| | |
|--|---|
| NAJNOVIJA SAZNANJA | 1 |
| KAKO BOLEST MALIH KRVNIH SUDOVA MOZGA UTIČE NA KLINIČKU SLIKU DEGENERATIVNIH BOLESTI? | 1 |
| <i>V. Kostić</i> | |
| PRINCIPAL CLINICAL AND MRI ASPECTS OF MONOGENIC SMALL VESSEL DISEASES | 1 |
| <i>H. Chabriat</i> | |
| BOLEST MALIH KRVNIH SUDOVA MOZGA KOD MLADIH OSOBA: NAJNOVIJA SAZNANJA | 1 |
| <i>A. Pavlović</i> | |
| UTICAJ BOLESTI MALIH KRVNIH SUDOVA MOZGA NA KLINIČKO ISPOLJAVANJE PARKINSONOVE BOLESTI | 2 |
| <i>I. Petrović, T. Stojković, E. Stefanova, N. Dragašević Mišković, V. Kostić</i> | |
| KOGNITIVNI PAD I AFEKTIVNE IZMENE U BOLESTI MALIH KRVNIH SUDOVA MOZGA | 2 |
| <i>M. Mijajlović</i> | |
| BOLEST MALIH KRVNIH SUDOVA MOZGA I LEZIJE BELE MASE: DIFERENCIJALNO-DIJAGNOSTIČKI SPEKTAR | 3 |
| <i>Š. Mesaroš</i> | |
| IZAZOVI SEKUNDARNE PREVENCIJE MOŽDANOG UDARA U BOLESTI MALIH KRVNIH SUDOVA MOZGA | 3 |
| <i>J. Zidverc Trajković</i> | |

MINI SIMPOZIJUM

MOGUĆNOSTI PRIMENE SRPSKOG JEZIKA U ANATOMSKOJ I KLINIČKOJ NOMENKLATURI

| | |
|--|---|
| POTREBA ZA UJEDNAČAVANJEM ANATOMSKE NOMENKLATURE | 4 |
| <i>L. Puškaš</i> | |
| ANATOMSKA I KLINIČKA TERMINOLOGIJA – SINONIMI KAO SPONA | 4 |
| <i>B. Srdić Galić</i> | |
| MOGUĆNOSTI UPOTREBE SRPSKOG JEZIKA U NEUROANATOMSKOJ NOMENKLATURI | 4 |
| <i>S. Pavlović, M. Aksić</i> | |
| DOPRINOS BRANKA ŠLJIVIĆA ANATOMSKOJ NOMENKLATURI U SRBIJI | 5 |
| <i>B. Filipović</i> | |
| PRIMENA MEĐUNARODNIH ISKUSTAVA U SISTEMATIZACIJI ANATOMSKE NOMENKLATURE KOD NAS | 5 |
| <i>B. Vukčević Lacković</i> | |
| ZNAČAJ ZAMENE GRČKIH TERMINA LATINSKIM ZA NAŠU ANATOMSKU NOMENKLATURU | 5 |
| <i>L. Stijak</i> | |

MINI SIMPOZIJUM

SAVREMENA HEMATOLOGIJA, GDE SMO DANAS?

| | |
|--|----|
| LEČENJE AKUTNE LIMFOBLASTNE LEUKEMIJE | 7 |
| <i>D. Tomin</i> | |
| AKUTNA MIJELOIDNA LEUKEMIJA: NOVINE U DIJAGNOSTICI I TERAPIJI | 7 |
| <i>A. Vidović</i> | |
| SAVREMENI STAVOVI I MOGUĆNOSTI U LEČENJU LIMFOMA | 7 |
| <i>B. Mihaljević</i> | |
| MODERNA DIJAGNOSTIKA I LEČENJE HRONIČNE LIMFOCITNE LEUKEMIJE | 8 |
| <i>D. Antić</i> | |
| SAVREMENA DOSTIGNUĆA U TRANSPLANTACIJI MATIČNIH ČELIJA HEMATOPOEZE | 9 |
| <i>M. Todorović Balint</i> | |
| MULTIPLI MIJELOM 2018.: STANDARDI, ISKUSTVA I PERSPEKTIVE | 9 |
| <i>J. Bila</i> | |
| HRONIČNA MIJELOIDNA LEUKEMIJA - 15 GODINA PRIMENE INHIBITORA TIROZIN KINAZE | 10 |
| <i>A. Bogdanović</i> | |
| SAVREMENA DIJAGNOSTIKA I LEČENJE FILADELFIJA NEGATIVNIH MIJELOPROLIFERATIVNIH NEOPLAZMI | 10 |
| <i>M. Gotić</i> | |
| MODERNA DIJAGNOSTIKA I LEČENJE IMUNOLOŠKE TROMBOCITOPENIJSKE PURPURE (ITP) | 11 |
| <i>N. Suvajđić Vuković</i> | |
| LEČENJE HEMOFILIJA DANAS | 12 |
| <i>P. Miljić</i> | |

MINI SIMPOZIJUM

HIPERTENZIJA U GINEKOLOGIJI I AKUŠERSTVU:

| | |
|--|----|
| SAVREMENI PRISTUP | 13 |
| NOVINE U PRISTUPU POROĐAJU KOD TRUDNICA SA HIPERTENZIVNIM SINDROMOM | 13 |
| <i>S. Kadija</i> | |
| SAVREMENO LEČENJE PORODILJA ČIJA JE TRUDNOĆA BILA KOMPLIKOVANA HIPERTENZIVNIM SINDROMOM | 13 |
| <i>M. Petronijević</i> | |
| HIPERTENZIVNI SINDROM U TRUDNOĆI I FETALNO PROGRAMIRANJE | 13 |
| <i>M. Gojnić Dugalić</i> | |
| NAJNOVIJA SAZNANJA O POVEZANOSTI HIPERTENZIVNOG SINDROMA U TRUDNOĆI I POREMEĆAJA RAZVOJA KARDIOVASKULARNOG SISTEMA PLODA | 14 |
| <i>S. Vrzić Petronijević</i> | |
| NOVINE U PREEKLAMPSIJI – PREDIKTORI I FAKTORI RIZIKA | 14 |
| <i>K. Stefanović</i> | |
| UNAPREĐENJE PREOPERATIVNE PRIPREME GINEKOLOŠKIH PACIJENTKINJA KOJE BOLUJU OD HIPERTENZIJE | 15 |
| <i>I. Likić Ladević</i> | |

MINI SIMPOZIJUM

NOVI MEDICINSKI ASPEKTI U SUICIDOLOGIJI

| | |
|---|----|
| SAMOUBISTVO PROFESORA MILOVANA MILOVANOVIĆA – O NJEGOVOJ MONOGRAFIJI I SAMOUBISTVU | 16 |
| <i>S. Nikolić</i> | |
| EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE SAMOUBISTAVA | 16 |
| <i>M. Bogdanović</i> | |
| SAMOUBISTVO I ALKOHOL | 16 |
| <i>D. Cvetković</i> | |
| TOKSIKOLOŠKI ASPEKTI SAMOUBISTVA | 17 |
| <i>T. Durmić</i> | |
| MOLEKULARNI I BIOHEMIJSKI ASPEKTI SAMOUBISTVA | 17 |
| <i>B. Radnić</i> | |
| SAMOUBISTVA PSIHIJATRIJSKIH PACIJENATA | 17 |
| <i>I. Damjanjuk, A. Opanković</i> | |
| FORENZIČKI ASPEKTI SAMOUBISTVA | 18 |
| <i>V. Živković</i> | |
| ZNAČAJ PROFESORA DR MILOVANA MILOVANOVIĆA U SAVREMENOJ SUICIDOLOGIJI | 18 |
| <i>S. Savić</i> | |

MINI SIMPOZIJUM

MULTIPLA SKLEROZA KOD DECE I ADOLESCENATA

| | |
|---|----|
| SAVREMENI KONCEPT MULTIPLE SKLEROZE U RAZVOJNOM DOBU | 20 |
| <i>J. Jančić</i> | |
| EPIDEMIOLOŠKE DETERMINANTE MULTIPLE SKLEROZE KOD DECE I ADOLESCENATA | 20 |
| <i>T. Pekmezović</i> | |
| IMUNOLOŠKA OSNOVA PEDIJATRIJSKE MULTIPLE SKLEROZE | 20 |
| <i>M. Mostarica Stojković</i> | |
| DIJAGNOSTIČKI PRISTUP PEDIJATRIJSKOJ MULTIPLOJ SKLEROZI | 21 |
| <i>Š. Mesaroš</i> | |
| SAVREMENI TERAPIJSKI ALGORITAM PEDIJATRIJSKE MULTIPLE SKLEROZE | 21 |
| <i>J. Druulović</i> | |

MINI SIMPOZIJUM

NOVINE U DIJAGNOSTICI I LEČENJU GLAUKOMA

| | |
|---|----|
| GLAUKOM KAO NEURODEGENERATIVNA BOLEST | 22 |
| <i>D. Pavlović</i> | |
| SAVREMENA DIJAGNOSTIKA GLAUKOMA | 22 |
| <i>M. Božić</i> | |
| NOVINE U MEDIKAMENTNOJ TERAPIJI GLAUKOMA | 22 |
| <i>V. Marić</i> | |
| HIRURŠKI PRISTUPI LEČENJU GLAUKOMA | 23 |
| <i>I. Marjanović</i> | |
| ZAŠTO JE POVRŠINA OKA ZNAČAJNA ZA USPEH TERAPIJE GLAUKOMA? | 23 |
| <i>M. Stojković</i> | |

| | |
|---|-----------|
| MINI SIMPOZIJUM | |
| MULTIDISCIPLINARNI PRISTUP U DIJAGNOSTICI I LEČENJU DUKTALNOG KARCINOMA PANKREASA | |
| SAVREMENA RADIOLOŠKA EVALUACIJA KARCINOMA PANKREASA I REEVALUACIJA POSLE HEMO(RADIO)TERAPIJE U SKLADU SA NOVOM TNM KLASIFIKACIJOM | 24 |
| <i>A. Đurić Stefanović</i> | |
| MOGUĆNOSTI MDCT MODALITETA POSLEDNJE GENERACIJE U ANALIZI PERINEURALNE INVAZIJE KOD ADENOKARCINOMA PANKREASA | 24 |
| <i>A.M. Ivanović</i> | |
| NOVINE U DIJAGNOSTIČKIM BIOPSIJAMA KARCINOMA PANKREASA..... | 24 |
| <i>D. Mašulović</i> | |
| SAVREMENI STANDARDI PATOHISTOLOŠKE DIJAGNOSTIKE PANKREASNOG ADENOKARCINOMA | 25 |
| <i>M. Micev</i> | |
| TRETMAN GRANIČNO RESEKTABILNIH ADENOKARCINOMA PANKREASA | 25 |
| <i>N. Grubor</i> | |
| MINI SIMPOZIJUM | |
| NEALKOHOLNA I ALKOHOLNA MASNA BOLEST JETRE U SVETLU NOVIH NAUČNIH SAZNAŃA | |
| NEALKOHOLNA MASNA BOLEST JETRE – NOVINE U ETIOPATOGENEZI..... | 27 |
| <i>T. Radosavljević</i> | |
| UTICAJ ENDOKANABINOIDNOG SISTEMA NA RAZVOJ METABOLIČKOG SINDROMA..... | 27 |
| <i>D. Vučević</i> | |
| SAVREMENI KONCEPT PATOGENEZE ALKOHOLNE BOLESTI JETRE..... | 28 |
| <i>D. Mladenović</i> | |
| ZNAČAJ ANTIOKSIDANASA U INFLAMACIJI, APOPTOZI I AUTOFAGIJI U NEALKOHOLNOJ MASNOJ BOLESTI JETRE..... | 28 |
| <i>M. Vesković</i> | |
| PERIFERNI EFEKTI BLOKADE KANABINOIDNIH CB1 RECEPTORA U NEALKOHOLNOJ MASNOJ BOLESTI JETRE..... | 29 |
| <i>B. Jorgačević</i> | |
| SAVREMENI DIJAGNOSTIČKI PRISTUP NEALKOHOLNOJ MASNOJ BOLESTI JETRE..... | 29 |
| <i>R. Ješić Vukićević</i> | |
| MINI SIMPOZIJUM | |
| NOVI PRISTUP U DIJAGNOSTICI I LEČENJU BOLESTI DIGESTIVNOG TRAKTA I JETRE U TRUDNOĆI | |
| NOVINE U SHVATANJU FUNKCIONALNIH PROMENA GASTROINTESTINALNOG TRAKTA U TRUDNOĆI..... | 31 |
| <i>M. Petronijević, S. Lukić</i> | |
| ABDOMINALNI BOL U TRUDNOĆI: NOVINE U KLINIČKOM PRISTUPU..... | 31 |
| <i>T. Milosavljević</i> | |
| INFALAMATORNE BOLESTI CREVA U TRUDNOĆI – SAVREMENI PRISTUP..... | 31 |
| <i>A. Pavlović Marković</i> | |
| NOVI PRISTUP BOLESTIMA JETRE U TRUDNOĆI..... | 32 |
| <i>T. Milovanović, M. Petronijević</i> | |
| MINI SIMPOZIJUM | |
| FIZIČKA AKTIVNOST: JAVNOZDRAVSTVENI IZAZOV I PREVENTIVNE INTERVENCIJE..... | 33 |
| MESTO I ZNAČAJ FIZIČKE AKTIVNOSTI U STRATEGIJAMA ZA PREVENCIJU DIJABETES MELITUSA TIP 2 | 33 |
| <i>N. Lalić</i> | |
| INOVATIVNE METODE FIZIČKE AKTIVNOSTI U PREVENCIJI HRONIČNIH NEZARAZNIH BOLESTI | 33 |
| <i>S. Mazić</i> | |
| POTENCIJAL BALNEOKLIMATOLOŠKIH FAKTORA U UNAPREĐENJU FIZIČKE AKTIVNOSTI..... | 33 |
| <i>D. Nešić</i> | |
| HRONIČNA OPSTRUKTIVNA BOLEST PLUĆA I FIZIČKA AKTIVNOST | 34 |
| <i>D. Vuković, Lj. Nagorni Obradović</i> | |
| FIZIČKA AKTIVNOST U SMANJENJU FUNKCIONALNE NESPOSOBNOSTI..... | 34 |
| <i>Lj. Konstantinović</i> | |
| SAVREMENE TEORIJE I MODELI PROMENE PONAŠANJA ZA UNAPREĐENJE FIZIČKE AKTIVNOSTI..... | 35 |
| <i>B. Matejić</i> | |
| EFEKTI PROMOCIJE FIZIČKE AKTIVNOSTI – DOKAZI IZ KOHREJNOVE BAZE PODATAKA | 35 |
| <i>M. Šantrić Milićević, V. Bjegović Mikanović</i> | |
| UTICAJ FIZIČKE AKTIVNOSTI NA KARDIOVASKULARNO ZDRAVLJE I KVALITET ŽIVOTA | 36 |
| <i>Z. Terzić, J. Janković</i> | |
| DOMETI SOCIJALNOG MARKETINGA I DRUŠTVENIH MREŽA U PROMOCIJI FIZIČKE AKTIVNOSTI..... | 36 |
| <i>A. Jović Vraneš, M. Davidović</i> | |
| INTERVENTNO ISTRAŽIVANJE UNAPREĐENJA FIZIČKE AKTIVNOSTI MLADIH: PRIMENA MOTIVACIONOG INTERVJUA I PRELIMINARNI REZULTATI STUDIJE BEOMEDFIT | 37 |
| <i>B. Đikanović, Ž. Stamenković, J. Todorović</i> | |
| MINI SIMPOZIJUM | |
| KARDIONEFROLOGIJA: AKTUELNOSTI U DIJAGNOSTICI I LEČENJU | |
| DIJAGNOSTIKA I TERAPIJA KORONARNE ARTERIJSKE BOLESTI KOD BOLESNIKA SA HRONIČNOM BUBREŽNOM BOLEŠĆU U SVETLU NAJNOVIJIH PREPORUKA | 38 |
| <i>N. Dimković</i> | |
| ZNAČAJ PRIMENE NOVIH EHOKARDIOGRAFSKIH METODA (DVIDIMENZIONALNI SPECKLE TRACKING, STRAIN RATE I S TRAIN) KOD BOLESNIKA SA HRONIČNOM BUBREŽNOM SLABOŠĆU..... | 38 |
| <i>M. Dekleva</i> | |
| ATRIJALNA FIBRILACIJA I PRIMENA DIREKTNIH ORALNIH ANTIKOAGULANTNIH LEKOVA KOD BUBREŽNIH BOLESNIKA – ŠTA KAŽU SAVREMENE PREPORUKE? | 39 |
| <i>N. Marković Nikolić</i> | |
| ZAMKE U LEČENJU SRČANE SLABOSTI KOD BOLESNIKA SA BUBREŽNOM SLABOŠĆU- DA LI NOVI LEKOVI NUDE REŠENJE? | 39 |
| <i>G. Lončar, N. Cvetinović</i> | |
| DISFUNKCIJA AUTONOMNOG NERVOG SISTEMA KOD BOLESNIKA SA BUBREŽNOM SLABOŠĆU – NAJNOVIJA SAZNAŃA I TERAPIJSKI ZNAČAJ | 40 |
| <i>B. Milovanović</i> | |
| MINI SIMPOZIJUM | |
| NOVINE U TRANSPLANTACIJI SRCA I UGRADNJI UREĐAJA ZA MEHANIČKU POTPORU CIRKULACIJE | |
| PROGRAM TRANSPLANTACIJE SRCA I UGRADNJE UREĐAJA ZA MEHANIČKU POTPORU CIRKULACIJE | 41 |
| <i>S. Putnik</i> | |
| REZULTATI KLINIKE ZA KARDIOHIRURGIJU KLINIČKOG CENTRA SRBIJE | 41 |
| <i>E. Nestorović, S. Putnik</i> | |
| INDIKACIJE ZA TRANSPLANTACIJU SRCA I UGRADNJU UREĐAJA ZA MEHANIČKU POTPORU CIRKULACIJE I POSTOPERATIVNO PRAĆENJE BOLESNIKA | 41 |
| <i>D. Marković, M. Zlatković</i> | |
| HIRURŠKE TEHNIKE LEČENJA TERMINALNE SRČANE INSUFICIJENCIJE..... | 42 |
| <i>S. Kačar, I. Bilbija</i> | |
| PRIKAZI ODABRANIH SLUČAJEVA | 42 |
| <i>D. Terzić, S. Putnik</i> | |
| MINI SIMPOZIJUM | |
| SAVREMENI PRISTUP U DIJAGNOSTICI I LEČENJU TUBERKULOZE | |
| OSNOVNI I SAVREMENI ASPEKTI MIKROBIOLOŠKE DIJAGNOSTIKE TUBERKULOZE..... | 44 |
| <i>D. Vuković</i> | |
| PRINCIPI PATOHISTOLOŠKE DIJAGNOSTIKE TUBERKULOZE PLUĆA | 44 |
| <i>J. Stojšić</i> | |
| IMUNOLOŠKI ASPEKTI LATENTNE TUBERKULOZE | 44 |
| <i>D. Popadić</i> | |
| ENDOBRONHIJALNA TUBERKULOZA - OD DIJAGNOZE DO DIFERENCIJALNE DIJAGNOZE I LEČENJA..... | 45 |
| <i>S. Popević</i> | |
| MILIJARNA TUBERKULOZA - ZNAČAJ RANE DIJAGNOSTIKE I LEČENJA..... | 45 |
| <i>T. Adžić Vukićević, A. Blanka Protić</i> | |
| MULTIREZISTENTNA I EKSTENZIVNO REZISTENTNA TUBERKULOZA - OZBILJAN PRETNJA GLOBALNOM ZDRAVLJU..... | 45 |
| <i>T. Adžić Vukićević</i> | |
| SAVREMENI STAVOVI LEČENJA TUBERKULOZE UKLJUČUJUĆI I REZISTENTNE OBLIKE | 46 |
| <i>D. Marić</i> | |
| INDEX AUTORA..... | 48 |
| UPUTSTVO NAŠIM SARADNICIMA | 50 |
| INSTRUCTIONS FOR OUR CONTRIBUTORS | 51 |

MINI SIMPOZIJUM

BOLESTI MALIH KRVNIH SUDOVA MOZGA: NAJNOVIJA SAZNAJNA

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Klinika za neurologiju KCS

KAKO BOLEST MALIH KRVNIH SUDOVA MOZGA UTIČE NA KLINIČKU SLIKU DEGENERATIVNIH BOLESTI?

V. Kostić

Bolesti malih krvnih sudova mozga (BMKS) predstavljaju grupu patoloških procesa koji pogodjaju male perforantne arterije mozga, najčešće usled dejstva klasičnih vaskularnih faktora rizika. Medjutim, postoji vrlo intrigantan a klinički značajan odnos BMKS i neurodegenerativnih oboljenja, pri čemu ove bolesti interreaguju na kompleksne načine. Pored toga što je uzrok 20% svih moždanih udara, BMKS je neretko povezana sa kognitivnim padom, te se detektuje kod 45% slučajeva demencija. Podaci iz literature govore da BMKS stoji ne samo iza velikog procenta slučajeva vaskularne demencije, već i da doprinosi nastanku Alchajmerove bolesti (AB), najčešće forme demencija. Iako je glavni faktor rizika za njen nastanak starenje, postojanje klasičnih vaskularnih faktora rizika kao što su hipertenzija, koronarna bolest, dijabetes i hiperlipidemija, povećavaju rizik za nastanak AB. Pokazano je da BMKS mogu da koegzistiraju sa AB, ali su takodje histopatološke promene karakteristične za AB nadjene u BMKS. Medjusobna povezanost se ogleda u nekoliko elemenata: postojanju cerebralne amiloidne angiopatije kao zajedničke sponse, lošem klirensu amiloida beta usled postojanja BMKS čime se stimuliše njegova akumulacija, srodnom uticaju ApoE statusa u oba oboljenja, a u oba stanja kao zajednička patološka promena postoji atrofija mozga, uključujući i atrofiju medijalnog temporalnog regiona. BMKS, kao deo procesa starenja, može da koegzistira sa AB, ali i da praktično reprodukuje patologiju karakterističnu za AB. Vaskularni procesi u okviru kojih se razvija i BMKS doprinose kliničkoj ekspresiji i drugih neurodegenerativnih bolesti mozga, kao što je Parkinsonova bolest i demencija povezana sa njom, i drugo.

Department of Neurology, University Hospital Lariboisiere, Paris, France

PRINCIPAL CLINICAL AND MRI ASPECTS OF MONOGENIC SMALL VESSEL DISEASES

H. Chabriat

Cerebral small vessel disease (SVD) is among the most frequent causes of both stroke and dementia. Although traditional risk factors such as hypertension or diabetes mellitus are important in the development of cerebral SVD, the

exact pathogenesis is still uncertain. Both twin and family history studies suggest heritability of sporadic cerebral SVD, while the candidate gene study and the genome-wide association study (GWAS) are mainly used in the research. There is a growing list of genes known to be implicated in Mendelian forms of SVD, such as cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL), cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL), COL4A1-related cerebral SVD, autosomal dominant retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy, and Fabry disease. Genome-wide association studies have identified common variants at a number of genetic loci that are associated with manifestations of SVD, among them loci for white matter hyperintensities, small vessel stroke, and deep intracerebral hemorrhage. Substantial progress has been made in elucidating the molecular, cellular, and physiologic mechanisms underlying SVD. Genetic forms of SVD may be rare, but are still largely underdiagnosed. The number of reported cases is increasing as the clinical features become clear and diagnostic examinations are more readily available. Also, these rare single-gene disorders are expected to play a crucial role in our understanding of cerebral SVD pathogenesis by providing animal models for the identification of cellular, molecular, and biochemical changes underlying cerebral small vessel damage. We aim to review main clinical and MRI features of monogenetic SVD in order to raise awareness of this conditions and improve knowledge of these diseases.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Klinika za neurologiju KCS

BOLEST MALIH KRVNIH SUDOVA MOZGA KOD MLADIH OSOBA: NAJNOVIJA SAZNAJNA

A. Pavlović

Iako se tradicionalno pojava bolesti malih krvnih sudova mozga (BMKS) vezuje za starenje, sve je više studija o pojavi ovog entiteta kod mlađih odraslih osoba. U populacionoj studiji iz Kanade, medju ispitanicima uzrasta 40-75 godina uključenim u Prospective Urban Rural Epidemiological (PURE) studiju, nemi moždani udari (MU) su registrovani kod 3% ispitanika uzrasta 40-49 godina. Neuroradiološki znaci BMKS su bili udruženi sa sporijim hodom i manjim volumenom supratentorijalne bele mase, a izraženiji hiperintenziteti supratentorijalne bele mase bili su povezani ne samo sa

sporijim hodom i lošijim postignućem na kognitivnom testu pažnje već i sa manjim volumenom supratentorijalne korteksa, bele mase i cerebeluma. U prospektivnoj studiji Arntza i saradnika, bolesnici uzrasta 18-50 godina koji su doživeli prvi ishemijski MU su u većem procentu pokazivali i znake BMKS na snimcima mozga magnetskom rezonancom (MR), u odnosu na zdrave osobe bez MU. Rezultati ove studije ukazuju da su uzrast u momentu nastanka MU, hipertenzija i pušenje bili faktori povezani sa većim volumenom hiperintenziteta bele mase. U našoj kohorti bolesnika sa BMKS, 31% bolesnika je imalo 55 godina i manje. Iako nije bilo značajne razlike u vaskularnim faktorima rizika, mlađji bolesnici su u odnosu na stariju podgrupu imali bolji funkcionalni status i manje izažene lezije na MR mozga, ali je i dalje čak 2/3 mlađjih bolesnika imalo neki stepen kognitivnog pada. Prikazaćemo rezultate prospektivne studije koja teče unazad 18 meseci, a fokusira se na bolesnike sa BMKS mlađje od 50 godina, uz multidisciplinarno sagledavanje faktora rizika, klinički status bolesnika i analizu promena na MR snimcima mozga. Rano identifikovanje prediktivnih faktora za pojavu BMKS kod mlađih osoba je krucijalno, jer otvara mogućnost pravovremene primene preventivnih mera.

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

UTICAJ BOLESTI MALIH KRVNIH SUDOVA MOZGA NA KLINIČKO ISPOLJAVANJE PARKINSONOVE BOLESTI

I. Petrović, T. Stojković, E. Stefanova, N. Dragašević Mišković, V. Kostić

Vaskularni parkinsonizam (VaP) je jasno definisan kliničko-patološki entitet, ali prevalencija "čistog" VaP bez udružene patologije Levijevih tela je poslednjih godina predmet debate. Skorija istraživanja sugerišu učestalost VaP od 2-5% od svih bolesnika sa kliničkom prezentacijom parkinsonizma. Sa druge strane, učestalost "incidentalnih" oštećenja bele mase i lakunarnih ishemija se beleži kod 20-30% kod bolesnika na patološkom nalazu obolelih od idiopatske Parkinsonove bolesti (PB). Učestalost pomenutih promena koje nastaju kao posledica bolesti malih krvnih sudova na MR mozga premašuje 80%. Nedavna istraživanja ukazuju da vaskularne promene mozga mogu uticati na kliničku prezentaciju PB, posebno na simptome koji su označeni kao nemotorni i nedopaminergički. U izlaganju će biti prezentovani podaci iz savremene literature koji se odnose na sindrom VaP, a koji su doprineli boljoj kliničkoj omeđenosti ovog entiteta. U drugom delu izlaganja pažnja će biti posvećena specifičnom uticaju promena bele mase na kliničku ekspresiju PB. Predavanje će obuhvatiti i rezultate istraživanja na ovu temu koja su poslednjih godina sprovedena na Klinici za neurologiju a koji se odnose na ispoljavanje depresije, kognitivnih problema i problema sa hodom kod

obolelih od PB. Specifični klinički entiteti će biti ilustrovani video prikazima bolesnika. Posebna pažnja biće usmerena na osobenost promenljivih faktora rizika za cerebrovaskularne bolesti kod bolesnika sa PB, uključujući i specifične mere prevencije i profilakse kao trenutno jedini vid terapije koja menja prirodni tok ove neurodegenerativne bolesti.

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

KOGNITIVNI PAD I AFEKTIVNE IZMENE U BOLESTI MALIH KRVNIH SUDOVA MOZGA

M. Mijajlović

Iako je Alchajmerova demencija najčešći uzrok kognitivnih poremećaja u osoba starije životne dobi, kognitivna oštećenja uzrokovana vaskularnim bolestima, uključujući i supklinička oštećenja mozga, tzv. neme infarkte mozga, važni su nezavisni uzroci kognitivnih poremećaja.

Vaskularno kognitivno oštećenje (VKO) nastaje kao posledica cerebrovaskularnih bolesti. Izrazom „vaskularna demencija“ identifikuju se bolesnici s teškim kognitivnim propadanjem zbog cerebrovaskularne bolesti, bilo nakon većeg ishemijskog ili hemoragijskog moždanog udara, lakuna i mikroskopskih kortikalnih infarkta ili zbog srčanih i vaskularnih bolesti koje uzrokuju infarkte bele moždane mase. VKO obuhvata sve kognitivne poremećaje povezane sa cerebrovaskularnom bolešću, od blagih kognitivnih poremećaja do demencije. VKO je sindrom u kojem postoje dokazi o moždanom udaru ili supkliničkim vaskularnim lezijama i kognitivno oštećenje koje zahvata barem jednu kognitivnu funkciju, bez obzira na patogenezu cerebrovaskularne bolesti.

Vaskularni faktori rizika i prisustvo drugih vaskularnih bolesti predisponiraju razvoj cerebrovaskularne bolesti i indirektno VKO, posebno kod starijih osoba. Lokalizacija i veličina moždanog udara može isto tako imati važnu ulogu u nastanku VKO.

Najčešći oblik kognitivnog poremećaja udružen sa VKO je poremećaj egzekutivnih funkcija. Nekoliko je nespecifičnih kliničkih simptoma udruženo sa VKO. Osobe s tipičnim supkortikalnim oštećenjima mogu pokazivati ekstrapiramidalne simptome i nestabilnost u hodu što dovodi do padova. Česti su simptomi poremećaja kontrole mokrenja kao idizartrijai disfagija.

Bolesnik sa VKO mora pokazivati neki oblik cerebrovaskularnih patoloških poremećaja na neuroimidžingu (CT i/ili MR endokranijuma) od pojedinačnog lakunarnog moždanog udara do višestrukih kortiko-supkortikalnih moždanih udara i ishemijskih lezija periventrikularne bele moždane mase u vidu difuznih slivenih lezija ("leukoarajeze") ili prisustvo hemoragijskih manifestacija bolesti malih krvnih sudova mozga, posebno mikrokrvarenja.

Oko 1/3 pacijenata sa bolešću malih krvnih sudova mozga može ispoljavati afektivne izmene, najčešće simptome depresije, anksioznosti i apatije koji značajno redukuju kvalitet života.

Preporučuje se stroga kontrola vaskularnih faktora rizika, antitrombotična terapija, kao i primena specifičnih lekova za lečenje psihijatrijskih i kognitivnih poremećaja.

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

BOLEST MALIH KRVNIH SUDOVA MOZGA I LEZIJE BELE MASE: DIFERENCIJALNO-DIJAGNOSTIČKI SPEKTAR

Š. Mesaroš

Diferencijalno dijagnostički spektar bolesti malih krvnih sudova mozga (BMKS) obuhvata sve neurološke bolesti u čijoj osnovi su lezije bele mase (BM) mozga. Dominantno oštećenje u BM mozga je oštećenje mijelina, pa se ove bolesti nazivaju i demijelinizacionom bolestima. Etiološki uzročnici su različiti, pa osim vaskularne etiologije treba razmatrati i imunski posredovane bolesti (multipla skleroza i bolesti iz neuromijelitis optika spektra), zatim bolesti izazvane metaboličkim disbalansom (leukodistrofija, deficit vitamina B12, hiponatriemija), toksišnim (postiradijacione, lekovi) i infektivnim uzročnicima (HIV, PML).

U diferencijalnoj dijagnozi bolesti BM mozga, u svakodnevnoj kliničkoj praksi, klinička prezentacija i životna dob bolesnika imaju dominantnu ulogu u usmeravanju ka dijagnostičkim procedurama, a kao najvažnija dijagnostička metoda u dijagnozi ovih bolesti se izdvaja magnetna rezonanca (MR). Bolesti bele mase mozga se na MR prikazuju kao promene koje su najčešće hiperintenzne (HIZ) na T2 i FLAIR sekvenci, a lokalizacija, distribucija lezija, njihova veličina i evolucija, kao i aktivnost imaju svoje karakteristike koje nam pomažu da se orjentišemo u diferencijalnoj dijagnozi. Tako je, za BMKS karakteristično detektovanje punktfornih HIZ lezija u dubokoj belojoj masi koje imaju dominantno kortiko-subkortikalnu lokalizaciju, udružene su sa pojavom periventrikularnih razređenja (leukoarajoza) i karakterističnim periventrikularnim kapicama na MR mozga. Sa druge strane, najčešća imunski posredovana bolest BM mozga je multipla skleroza, koju na MR mozga karakteriše prisustvo multifokalnih, asimetričnih, ovoidnih HIZ lezija koje imaju predilekciona mesta za periventrikularne, jukstakortikalne, infratentorialne regione i korpus kalozum i često pokazuju aktivnost (prebojavanje kontastom).

Kompleksan protokol za diferencijalnu dijagnozu bolesti BM mozga, osim MR mozga, obuhvata i čitav niz laboratorijskih analiza (biohemijske analize, imunološke i

virusološke, genetske), pregled krvnih sudova vrata i mozga, zatim i pregled likvora, naročito kada se sumnja na imunski posredovane bolesti BM.

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

IZAZOVI SEKUNDARNE PREVENCIJE MOŽDANOG UDARA U BOLESTI MALIH KRVNIH SUDOVA MOZGA

J. Zidverc Trajković

Kod bolesnika sa bolešću malih krvnih sudova mozga rizik za nastanak (MU), naročito hemoragijskog, je povećan 2-7,5 puta. Primena antitrombotske terapije u lečenju i prevenciji MU kod ovih bolesnika je povezana sa povećanim rizikom od hemoragijskih komplikacija. Čitav niz istraživanja, još od NINDS studije 1995. godine koja je uvela u terapiju MU trombolizu, nedvosmisleno pokazuje da primena rekombinantnog tkivnog plazminogen aktivatora kod bolesnika sa bilo kojim tipom ishemijskog MU smanjuje mortalitet i poboljšava funkcionalni ishod u prva tri meseca posle akutnog događaja. Rizik za simptomatsku intracerebralnu hemoragiju, najznačajniju neželjenu komplikaciju ove terapije, je povećan 3,4 puta kod bolesnika sa lakunarnim infarktima; 2,5 puta kod bolesnika sa leukoarajozom i 2-12 puta kod bolesnika sa mikrokrvarenjima. Antiagregaciona terapija u sekundarnoj prevenciji MU kod bolesnika sa lakunarnim infarktima nije dovoljno efikasna, što je podržano i laboratorijskim istraživanjima koja pokazuju da hemostaza koja zavisi od trombocita nije poremećena kod ovih bolesnika. O efikasnosti antiagregacione terapije kod bolesnika sa leukoarajozom i mikrokrvarenjima još uvek nema dovoljno podataka. Kod asimptomatskih bolesnika sa mikrokrvarenjima primena antiagregacione terapije ne utiče na rizik od cerebrovaskularnih događaja, dok primena ove terapije u sekundarnoj prevenciji skromno smanjuje rizik od ishemijskog MU, a značajno povećava rizik od intracerebralne hemoragije naročito kod bolesnika sa većim brojem mikrokrvarenja. Rizik od moždanog krvarenja je naročito povećan kod bolesnika kod kojih je bolest malih krvnih sudova mozga posledica amiloidne angiopatije. Primena antikoagulantne terapije povećava rizik 4-5 puta kod bolesnika sa cerebralnim mikrokrvarenjima, dok za antikoagulantnu terapiju koja je nezavisna od delovanja na vitamin K za sada nema dovoljno podataka. Rezultati svih ovih istraživanja pokazuju da je primena antitrombotske terapije korisna kod svih cerebrovaskularnih bolesnika, uključujući i one sa bolešću malih krvnih sudova mozga uz povećan rizik od cerebralnog krvarenja u ovoj grupi obolelih, naročito kod onih sa izraženijom leukoarajozom i većim brojem mikrokrvarenja.

MINI SIMPOZIJUM MOGUĆNOSTI PRIMENE SRPSKOG JEZIKA U ANATOMSKOJ I KLINIČKOJ NOMENKLATURI

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

POTREBA ZA UJEDNAČAVANJEM ANATOMSKE NOMENKLATURE

L. Puškaš

Srpski jezik ima naviku i potrebu da razvija govornu i čitalačku kulturu, kako radi sopstvenog usavršavanja tako i radi očuvanja i bogaćenja nacionalne kulture. Govori pred auditorijumom iz oblasti jezika, književnosti, nauke i kulture podrazumevaju jasnu i precizno definisanu nomenklaturu. U srpskoj medicinskoj literaturi se pored narodnih i srpskih naziva koriste i nazivi koji imaju jasno definisan latinski koren, a pored toga česta je i primena anglosaksonске terminologije. Atlasi i udžbenici iz anatomije su privrženiji latinskom jeziku nego što je to slučaj sa kliničkim granama medicine. Sa potrebom da se naučne publikacije objavljuju na engleskom jeziku u cilju intezivnije međunarodne saradnje, neizbežno je došlo do još većeg uticaja terminologije na engleskom jeziku. Sa pojavom informacionih tehnologija, došlo je do potrebe standardizacije naziva, kako iz čitave medicine, tako i iz anatomije. Ovo važi i za nazive na srpskom jeziku. Kao vodič za uvođenje srpskog jezika u anatomiju i kliničku nomenklaturu može poslužiti veliki izbor atlasa čoveka koji se pronalaze putem velikog broja pretraživača. Svaki od ovih atlasa sadrži jasno definisanu nomenklaturu, te bi bilo i više nego poželjno definisati anatomsku nomenklaturu na srpskom jeziku, po uzoru na neki od već primenjenih atlasa u anatomiji.

Zavod za anatomiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

ANATOMSKA I KLINIČKA TERMINOLOGIJA – SINONIMI KAO SPONA

B. Srdić Galić

U duhu današnjeg vremena globalizacije razvijena je uniformna anatomska terminologija koja se koristi kao osnova za pisanje anatomskih udžbenika i održavanje nastave anatomije svuda u svetu. Zahvaljujući njoj imenovanje anatomskih struktura postalo je jednoobrazno, a komunikacija među anatomima jednostavna i razumljiva. Međutim, nemoguće je prenebregnuti činjenicu da i dalje postoji jaz između jezika „anatomije“ i „klinike“. Studenti se suočavaju sa ovim problemom odmah po završetku pretkliničke nastave kada počinju da usvajaju novu, kliničku terminologiju, koja vrlo često ne pokazuje logičku povezanost sa prvobitno usvojenom anatomskom termi-

nologijom. Tako brojni anatomski termini ostaju nepovezani sa nazivima odgovarajućih fizioloških ili patoloških stanja i procesa, ili dijagnostičkih i terapijskih procedura (npr. vesicabiliaris/vesicafelleai cholecystitis; uterus hysterectomy; mamma i mastitis). Pretpostavlja se da razlog ovome leži u činjenici da je klinička terminologija u manjoj meri „latinizovana“ od atomske i da je tako veliki broj kliničkih termina ostao anatomski neutemeljen. Zbog toga je malo verovatno očekivati da se klinička terminologija prilagodi atomskoj. Čini se da je jedino rešenje uvođenje sinonima u atomsku terminologiju gde god je to moguće. To je i učinjeno na nekim mestima u sadašnjoj terminologiji (npr. testisi orchis; reni nephros), što olakšava razumevanje izvedenih termina, kako atomskih (a. testicularis; a. renalis), tako i kliničkih (orchitis; nephrectomy). Korišćenje sinonima u velikoj meri bi olakšalo učenje i omogućilo bolje razumevanje i integrisanje atomske terminologije u kliničkoj praksi.

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

MOGUĆNOSTI UPOTREBE SRPSKOG JEZIKA U NEUROANATOMSKOJ NOMENKLATURI

S. Pavlović, M. Aksić

Srpski jezik medicinske struke nije standardizovan pa se u literaturi i komunikaciji među lekarima može uočiti čitav dijapazon različitih termina koji označavaju jedan te isti pojam. U srpskoj medicinskoj literaturi se pored narodnih naziva i stručnih srpskih naziva, koriste i nazivi koji imaju latinski koren, engleski koren, ili su samo donekle prilagođeni ili originalni engleski nazivi. Anatomsko literatura, pre svega atlasi i udžbenici, ostala je privrženija latinskom jeziku više nego kliničke grane medicine. Sa potrebom da se radovi objavljuju na engleskom jeziku i sa sve intezivnijom međunarodnom saradnjom neizbežno će doći do još većeg uticaja terminologije na engleskom jeziku. Sa pojavom informacionih sistema, pretraživača i pregledača veoma je porasla potreba za standardizovanjem naziva, kako iz čitave medicine tako i iz anatomije čoveka. Ovo važi i za nazive na srpskom jeziku. Primer za to je Međunarodna Klasifikacija Bolesti (MKB 10) koja se koristi između ostalog i za evidenciju podataka, a između ostalog često se javlja nedoumica koji ili kakav naziv uneti ili tražiti. Kao vodič za uvođenje srpskog jezika u anatomiju i kliničku nomenklaturu može poslužiti veliki izbor

atlasa mozga čoveka koji se pronalaze u online formatu. Svaki od ovih atlasa sadrži nomenklaturu u uvodnoj reči autora, te bi bilo i više nego poželjno definisati anatomsku nomenklaturu na srpskom jeziku, po uzoru na neki od već primenjenih atlasa u anatomiji.

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

DOPRINOS BRANKA ŠLJIVIĆA ANATOMSKOJ NOMENKLATURI U SRBIJI

B. Filipović

Branko Šljivić (1895 - 1963), jedan od osnivača anatomije u Beogradu, bio je jedan od veoma plodnih autora, pre svega udžbenika. Pisao je prepoznatljivim stilom i odlikovao se umećem da ono što treba kaže sa najmanje moguće reči. Međutim, malo je poznato da je on jedan od zagovornika sprske atomske nomenklature, čemu je dao poseban doprinos. Njegovi prevodi latinskih i francuskih naziva anatomskih struktura i danas su ideja vodilja za mnoge anatome i lingviste, koji pokušavaju da zaokruže ideju o sprskoj atomskoj nomenklaturi.

Ako se zadržimo samo na terminima iz centralnog nervnog sistema (CNS), videćemo koliko je Branko Šljivić poznavao finese srpskog jezika. Najveći deo čine doslovni prevodi, ali ima i veoma dugovitih rešenja za pojedine strukture. Nervnu ćeliju je nazvao Neurocit, kasnije se odomaćio izraz neuron. Akson je zvao neurit ili celifugalni produžetak, dok je dendrit bio celipetalni produžetak. Nožice malog mozga (*pedunculi cerebellares*) nazvao je kracima malog mozga. Interesantno je da je deo kore malog mozga, danas poznat kao granularni sloj (*stratum granulosum*) nazvao rdastim slojem, zbog mrke boje, odnosno boje rđe, kako Šljivić opisuje.

Današnje asocijacione zone u predelu Brodmanovih zona 18 i 19 nazvao je psihovizuelnim centrima, definišući ih kao zone interpretacije viđenog, takođe napominje postojanje psihosenzitivnih i psihoakustičkih centara, za interpretaciju oseta i impulsa sprovedenih slušnim putem. Supkortikalnu strukturu putamen nazvao je ljuskom, ali se, nažalost, ovaj termin kod nas više gotovo i ne koristi.

U Anatomiji glave i vrata, njegovom sigurno najboljem udžbeniku, nazivi za delove unutrašnje uva, *utriculus* i *sacculus*, prevodi kao mešinica i kesica (ovo drugo je bukvalan prevod) i ti nazivi su do danas ostali u atomskoj upotrebi. U atomskoj upotrebi ostao je i prevod za *modiolus*, koga je Šljivić preveo kao stožer puža unutrašnje uva. Upotrebio je najilustrativniji prevod, mada, kada bi se prevodilo bukvalno, prevod bi bio stubić, kako se na francuskom i kaže, *columelle*.

Ulogu u jezičkom i terminološkom razvoju srpske atomske nomenklature prof. dr Branka Šljivića dugo će

još proučavati i lingvisti i anatomi. Neka ovo bude naš skromni doprinos.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

PRIMENA MEĐUNARODNIH ISKUSTAVA U SISTEMATIZACIJI ANATOMSKE NOMENKLATURE KOD NAS

B. Vukčević Lacković

Predavanje predstavlja sažet prikaz dosadašnjeg istraživanja predavača u domenu upotrebe atomske terminologije u srpskim i izvorima na engleskom jeziku (naučni radovi, udžbenici, atlasi) kao i pregled relevantnih istraživanja i drugih izvora koji se tiču iskustava u sistematizaciji međunarodne (*Nomina anatomica* i *Terminologia anatomica*) ali i drugih nacionalnih atomskih terminologija. Smisao ovog predavanja jeste da se, na osnovu do sada sprovedenog istraživanja domaće i strane literature na ovu temu, iznesu zaključci koji mogu biti od direktne koristi za sistematizaciju srpske atomske terminologije, ali i da se istaknu smernice i predlozi za sprovođenje ovog procesa, koji je od izuzetnog značaja, kako za atomsku, tako i za celokupnu medicinsku nauku.

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

ZNAČAJ ZAMENE GRČKIH TERMINA LATINSKIM ZA NAŠU ANATOMSKU NOMENKLATURU

L. Stijak

Početak latinske terminologije u medicini vezuje se za Celsus-a (Aulus Cornelius Celsus) i prvi vek po Hristovom rođenju, a počiva na Grčkoj terminologiji, koju je autor ređe prevodio a češće joj dodavao nastavak karakterističan za latinski jezik. Pre njega u upotrebi su bili samo grčki termini. Posle Celsus-a atomska terminologija se bazirala na radovima pojedinih autoriteta kao što su Galen, Berengario de Carpi, Bauhin, Henle itd. Prva internacionalna atomska terminologija usvojena je 1895 u Bazelu, prema kojoj su atomski termini svedeni sa oko 50 000 na 5528. Potom je usledila jedna revizija Bazelske terminologije i 6 izdanja „*Nomina anatomica*“, kao i poslednje internacionalno izdanje sistematizovane atomske terminologije odobreno od IFAA (International Federation of Associations of Anatomists) i FCAT (Federative Committee on Anatomical Terminology) koje izašlo 1998 godine i ponelo nov naziv „*Terminologia anatomica*“ a obuhvatalo je na preko 9200 naziva.

Tokom poslednjih sto godina razvijala se i srpska terminologija u anatomiji. Autori prvih atomskih udžbenika na srpskom jeziku većinom su prevodili grčko-latinske

termine na srpski jezik, a ponekad su pribegavali korišćenju srpskih, narodnih naziva. Ako izuzmemo nekoliko samostalnih poduhvata na sistematizaciji srpskih naziva u anatomiji, možemo reći da do danas nije učinjeno mnogo na stvaranju zvanične srpske anatomske terminologije. Ostaje da vidimo da li će inicijativa Srpskog Anatomskeg Društva o formiranju komisije za nomenklaturu srpskih anatomske naziva iz 2018. godine, uroditi plodom i dovesti do stvaranja prvog srpskog sistematizovanog rečnika anatomske naziva.

MINI SIMPOZIJUM SAVREMENA HEMATOLOGIJA, GDE SMO DANAS?

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Klinika za hematologiju KCS

LEČENJE AKUTNE LIMFOBLASTNE LEUKEMIJE

D. Tomin

Akutna limfoblastna leukemija (ALL) je heterogena bolest sa incidencom od 1,45 na 100.000 stanovnika. Kod dece je ovo najčešći oblik akutnih leukemija (AL) sa preživljavanjem preko 5 g u više od 90%. Kod odraslih osoba ALL čini 15-20% svih AL, sa znatno lošijim rezultatima lečenja (preživljavanje preko 5 g do 40% u mladijih od 60 g i do svega 20% u starijih od 60g). Značajan napredak je poslednjih godina postignut u definisanju malignog klon i stepena rizika bolesti, te primeni novih modaliteta lečenja i praćenja minimalne rezidualne bolesti (MRB). Prema rezultatima većine studija nepovoljni prognostički faktori su: starost >35g, broj leukocita >30 (B ALL) i >100 (T ALL), imunofenotip proB, preB, CD10-, zreli B, rani i zreli T, citogenetske i molekularne aberacije tipa t(9;22), t(4;11), t(8;14), HOX11L2, CALM-AF4, kompleksne aberacije, "low"hipodiploidija/"near" tetraploidija. Takodje, nepovoljan je i loš odgovor na steroide, kao i vreme do postizanja kompletne remisije (KR) od preko 3-4 nedelje, te MRB posle indukcionog faze lečenja. U ALL leukemogeneza podrazumeva sekvencionalno sticanje genetskih aberacija, kao primarnih i sekundarnih koje vode ispoljavanju bolesti. Dijagnostika ovih genetskih biomarkera tehnikama klasične citogenetike, FISH, RT-PCR, genskim sekvencioniranjem omogućuje sada definisanje i novih prognostički značajnih genetskih biomarkera. Da bi se postigli bolji rezultati lečenja odraslih osoba sa ALL koriste se sada različiti modaliteti lečenja prema prisutnim faktorima rizika, što npr znači već u fazi indukcije primenu inhibitora tirozin kinaze (TKI) u t(9;22), te anti CD 20 monoklonskog antitela. Alogena transplantacija matičnih ćelija hematopoeze se predviđa u poslednjim fazama u svim bolesnicima sa lošom prognozom ili pozitivnom MRB. Takodje, u mladijih odraslih osoba (<25g, <30g, <39g) primenjuju se pedijatrijski protokoli lečenja, kojima je pokazana prednost na postizanje KR i preživljavanje. Novi terapijski modaliteti podrazumevaju primenu liposomalnog vinkristina, TKI II i III generacije, novih monoklonskih antitela- anti CD22, anti CD19, CAR-T ćelija (anti CD19). Dalje definisanje genoma i grupa rizika, te integrisanje utvrđenih biomarkera u dijagnozu i praćenje MRB, omogućava predikciju relapsa bolesti, primenu ciljane terapije i tako bolje rezultate lečenja bolesnika sa ALL.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Klinika za hematologiju KCS

AKUTNA MIJELOIDNA LEUKEMIJA: NOVINE U DIJAGNOSTICI I TERAPIJI

A. Vidović

Akutna mijeloblastna leukemija (AML) je najčešća akutna leukemija odraslih, koja čini oko 10% svih maligniteta u odrasloj populaciji. Incidenca je 1-6 novodijagnostikovanih bolesnika/100 000 stanovnika, godišnje.

Veliki napredak je ostvaren u poslednjih 20ak godina u razumevanju etiopatogeneze AML, kao i u definisanju najvažnijih prognostičkih faktora. Pacijenti sa AML se stratifikuju u prognostičke grupe na osnovu citogenetskog i molekularnog profila: povoljan, intermedijaran i visok rizik. U izboru najadekvatnije terapijske opcije za svakog AML bolesnika posebno, polazi se od, godina bolesnika, komorbiditetnog statusa svakog bolesnika i pomenutog rizika same AML, prema ELN kriterijumima iz 2017.godine. Kompletna remisija bolesti se postiže u visokom procentu 70-80%, ali je ukupno preživljavanje, mereno za period od 5 godina samo 40-50%, pre svega zbog velike stope relapsa bolesti. Dakle, konvencionalna hemioterapija ne daje zadovoljavajuće rezultate. Kao rezultat opsežnih studija i molekularnih ispitivanja na polju AML, definisani su mnogobrojni molekularni markeri loše prognoze u AML, kao što je Flt3/ITD marker, za koji postoje agensi nazvani anti Flt3 inhibitori i koji su poslednjih godina u primeni uglavnom u okviru studija. U jednu takvu studiju je uključena i Klinika za hematologiju. Radi se o obliku ciljane terapije, koja već sada daje odlične rezultate.

Ishod lečenja bolesnika sa AML u velikoj meri, pored primene hemioterapijskih lekova i drugih agenasa, zavisi od pravovremene primene savremenih oblika suportivne terapije, posebno prevencije i lečenja različitih, bakterijskih i gljivičnih infekcija, koje su glavni uzrok mortaliteta ovih bolesnika. Na Klinici za hematologiju su u upotrebi više od 7 godina interni vodiči za suportivnu terapiju (nauzeje i povraćanja, mukozitisa, bola i posebno febrilnih neutropenija).

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Klinika za hematologiju KCS

SAVREMENI STAVOVI I MOGUĆNOSTI U LEČENJU LIMFOMA

B. Mihaljević

Limfom je maligna bolest limfocita koji počinju da se dele i rastu bez ikakvog reda i kontrole uz poremećen proces odumiranja ostarelih ćelija (apoptoza). Ovakvi limfociti se skupljaju u limfnim čvorovima koji zbog toga postaju uvećani. Obzirom da limfociti kruže po celom organizmu, limfom može da se pojavi u jednom limfnom čvoru, grupi limfnih čvorova ili u nekom drugom organu. Može takodje da zahvati i jetru, kostnu srž i slezinu. Prema klasifikaciji Svetske Zdravstvene Organizacije (WHO), danas se prepoznaje preko 40 vrsta limfoma koji se dele se na Hočkinske i Nehočkinske limfome (NHL). Smatra se da je broj obolelih od limfoma preko 1,000,000, a svake godine se dijagnostikuje oko 360,000 novih slučajeva. Nažalost, više od 200,000 ljudi umire godišnje od limfoma. U proteklih 20 godina incidenca nehočkinskih limfoma je udvostručena, a razlog je bolja i preciznija dijagnostika kao i uticaj novootkrivenih faktora rizika.

Verovatnoća oboljenja od Nehočkinskih limfoma je veća kod osoba starije dobi i učestalija je kod muškaraca nego kod žena. Limfomi su češći kod osoba sa urođenim i stečenim poremećajima imunog sistema, autoimunim bolestima, HIV/AIDSom (SIDA), ili među osobama koje koriste imunosupresivne lekove nakon presađivanja organa, ili su prethodno lečene radioterapijom i hemioterapijom. Učestalost limfoma povećana je i u bliskih rođjaka osoba sa naslednim deficitom imuniteta. Humani T-limfotropni virus tipa I (HTLV-1), humani imunodeficijentni virus (HIV) i Epštajn-Bar virus su infektivni agensi koji povećavaju rizik od razvijanja limfoma, kao i *Helicobacter pylori* infekcija koja povećava rizik razvoja Nehočkinskog limfoma u želucu. Osobe koje rade sa ili su na neki drugi način izložene hemikalijama, kao što su pesticidi ili đubriva, imaju veći rizik od razvijanja Nehočkinskog limfoma.

Limfomi slične histologije mogu imati različit spektar kliničkih simptoma i kliničke agresivnosti, što samo pokazuje da kategorizacija limfoidnih tumora nije moguća korišćenjem generičkog sistema gradiranja baziranog isključivo na morfologiji. U cilju pojednostavljenja patološke klasifikacije i približavanja kliničkoj upotrebi korisno je podeliti limfoidne tumore u 2 podgrupe: indolentni versus agresivni limfomi a zasnovano na karakteristikama bolesti u vreme prezentacije kao i na osnovu očekivanog vremena preživljavanja ukoliko se bolest ne bi tretirala. I analize genske ekspresije korišćenjem tehnike mikročipova (*microarray*) može da razdvoji podgrupe unutar indolentnih ili agresivnih limfoma a koji imaju tendenciju ka progresiji,

da odrede preživljavanje podgrupa i pretpostave terapijski odgovor na primenu standardne terapije.

Početak lečenja kao i vrsta terapije se planiraju i na osnovu stepena proširenosti bolesti, a u novije vreme se kombinuju sa prognoznim indeksima. Neki od ovih prognoznih parametara predstavljaju kombinaciju kliničkih i laboratorijskih činilaca, a ponekad su uključeni i molekularni markeri. Upravo je istraživanje biomarkera od najvećeg značaja za lečenje limfoma, sa ciljem inicijalnog utvrđivanja da li će neka terapija biti bolja u odnosu na druge za svakog bolesnika pojedinačno (personalizovana terapija). Od kraja devedesetih godina, danas koristimo brojne prognodne indekse poput IPI, IPS, FLIPI, MIPI, POD24, m-7 FLIPI, POD-24-PI, model 23 gena, ili PRIMA PI koji je možda i najjednostavniji jer sadrži samo 2 parametra-infiltraciju koštane srži i vrednost beta2 mikroglobulina sa kojima bolesnike sa najčešćim indolentnim limfomom (folikularnim), deli u one sa niskim, srednjim ili visokim rizikom za nastanak progresije bolesti.

Iako je hemioterapija gotovo 40 godina unazad bila osnov lečenja limfoma, kraj XX veka smo dočekali sa revolucionarnim pomakom u onkologiji, i to upravo za lečenje folikularnih limfoma. Naime, tada je stvoreno prvo monoklonsko antitelo za lečenje maligniteta. Radilo se o himeričkom, humano/mišjem anti-CD20 monoklonskom antitelu, rituximabu, namnjenom obolelima od limfoma. Rituximab je bio prva ciljana terapija u onkologiji (FDA dozovola dobijena 1997.godine). Od tada do danas razmišljanje o lečenju limfoma je značajno pomeren u pravcu novih saznanja biologije same maligne ćelije ali i razumevanja uloge i mesta benigne mikrosredine tumora, međusobnog uticaja na rast, deobu i proliferaciju malignih ćelija. Danas postoje nove generacije monoklonskih antitela (čisto humanizovana sa izaženijim imunološkim delovanjem, mehanizmima apoptoze i direktne ćelijske smrti), konjugati citostatika i monoklonskih antitela, imunomodulatorni lekovi, anti bcl-2 lekovi, CART terapija, POD-1 inhibitori, inhibitori B ćelijskog receptora i enzima na signalnom putu od površine do jedra ćelije. Današnja istraživanja kombinuju biološku terapiju sa hemioterapijom, i rezultati brojnih studija potvrđuju nove revolucionarne rezultate sa kojima cilj jeste postizanje tako dugih perioda bez progresije bolesti, da možemo za pojedine limfomske entitete da govorimo kao izlečivim bolestima.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Klinika za hematologiju KCS

MODERNA DIJAGNOSTIKA I LEČENJE HRONIČNE LIMFOCITNE LEUKEMIJE

D. Antić

Hronična limfocitna leukemija (HLL) je najčešća maligna hematološka bolest. Ova bolest uglavnom pogađa

starije ljude sa prosečnom starošću pri postavljanju dijagnoze od oko 70 godina.

Prema aktuelnim vodičima iz 2018. godine bazična pre i post terapijska dijagnostika HLL podrazumeva:

- Određivanje genskih alteracija uključujući mutaciju TP53 gena.
- Prognostički značaj mutacionog statusa varijabilnih teških lanaca imunoglobulina (IGHV).
- Procenu odgovora na nove ciljane agense (inhibitori kinaza, Bcl2 inhibitori) koja treba da se sprovodi tokom kontinuiranog lečenja ovim lekovima.
- Procenu minimalne rezidualne bolesti.

Standardna prva terapijska linija za HLL je imnohemioterapija koja poboljšava preživljavanje bez progresije bolesti i ukupno preživljavanje. Međutim, ovu terapiju loše tolerišu stariji pacijenti ili pacijenti sa komorbiditetima.

Stepen redukcije funkcije organa u kombinaciji s povećanjem broja komorbiditeta povezanih sa starenjem je veoma varijabilan i zbog toga hronološka starost sama po sebi ne može adekvatno predvideti životni vek individualnih pacijenata, kao i nivo tolerancije na primenu intenzivnijih metoda lečenja.

Postoji širok spektar dostupnih alata za merenje komorbiditeta kod pacijenata sa malignitetom. Ovi alati omogućavaju kvalitativnu i kvantitativnu procenu individualnog opterećenja komorbiditetima. Do danas je Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) najčešće primenjivani komorbiditetni skor za merenje komorbiditeta kod pacijenata sa HLL. Iako postoje različite verzije (npr. CIRS-gerijatrijski, CIRS-modifikovani), ovaj skor ima jedinstvenu strukturu: svaki komorbiditet mora biti dodeljen jednoj od kategorija sistema organa i ocenjen po težini. CIRS se sve više koristi za pacijente sa HLL-a kako bi se procenio značaj komorbiditeta i na osnovu njega indirektno procenila kondicija pacijenta.

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

SAVREMENA DOSTIGNUĆA U TRANSPLANTACIJI MATIČNIH ĆELIJA HEMATOPOEZE

M. Todorović Balint

Transplantacija matičnih ćelija hematopoeze u sklopu aktuelnih terapijskih protokola, predstavlja standard lečenja visokorizičnih hematoloških oboljenja. Pored inovacija po pitanju hemioterapijskih modaliteta uz uvođenje tzv. ciljane terapije, menjali su se i pristupi u okviru transplantacionih procedura.

Sama transplantacija, deli se na autolognu i alogenu u odnosu na tip donora, dok je izvor matičnih ćelija hema-

topoeze (MČH): periferna krv, kostna srž, ili umbilikalna krv.

Alogena transplantacija MČH predstavlja potencijalno kurativnu metodu lečenja, a radi se o proceduri zamene hematopoeznog sistema primaoca u potpunosti ili delimično. Repopulaciju kostne srži omogućavaju MČH na osnovu njihovih osobina samoobnavljanja, diferencijacije i proliferacije. Preduslov za primenu MČH u transplantaciji je prethodna primena kondicionog režima tj. pre-transplantacione hemioterapije +/- radioterapije, koja dovodi do mijeloablacije u većem ili manjem procentu. Vrsta kondicioniranja se prilagođava dijagnozi, remisijom statusu, godinama pacijenta, prisustvu komorbiditeta. U sklopu novijeg koncepta lečenja, nemijeloblativna terapija, potencira imunogenost, uz manji stepen mijelotoksičnosti i daje se bolesnicima koji su prethodno lečeni visokim kumulativnim dozama citostatika, starijim osobama ili onima koji imaju viši komorbiditetni indeks. Takođe, shodno tipu donora, primenjuje se određena "manipulacija graftom" koja u slučaju hapoidentične transplantacije predstavlja in vitro depleciju alfa/beta T limfocita i CD19+B limfocita, ili in vivo depleciju T limfocita post-transplantacionom primenom ciklofosfamida.

Adekvatan odabir kondicionog režima može biti ključan za uspeh transplantacije i konačni ishod lečenja. Uspostavljanje kompletnog donorskog himerizma, kao i njegovo održavanje, prati se na nivou molekularne genetike, imunoematologije, kao i citogenetike u slučaju postojanja molekularnog markera bolesti i različitog pola donora/recipijenta. Dinamika praćenja donorskog himerizma kao i detekcija minimalne rezidualne bolesti, značajna je za adekvatan monitoring post-transplantacionog toka, procenu stabilnosti kalema, i detekciju početnog molekularnog relapsa bolesti. Procentualni gubitak donorskog himerizma vodi ka kliničkom relapsu bolesti, i otvara mogućnost za primenu terapijskih metoda kao što su adoptivna imuno-terapija donorskim T limfocitima radi graft versus tumor (GvT) efekta i postizanja kontrole bolesti.

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

MULTIPLI MIJELOM 2018. GODINE: STANDARDI, ISKUSTVA I PERSPEKTIVE

J. Bila

Klasični početak svih stručnih publikacija posvećenih lečenju multiplog mijeloma, kao neoplazije najzrelijih B limfocita tzv. plazmocita, jeste da je i pored svih napredaka u terapijskom pristupu, multipli mijelom još uvek neizlečiva bolest. Međutim, uvođenje lekova sa novim, inovativnim mehanizmima delovanja i savremeni terapijski pristup, u potpunosti su izmenili kliničku sliku i tok ove bolesti pre-

tvorivši je u kontrolisano hronično stanje uz postizanje dobrog kvaliteta života i radne osposobljenosti obolelih. Inicijalno, dramatično poboljšanje u lečenju bolesnika sa multiplim mijelomom postignuto primenom visokodozne hemioterapije praćene autologom transplantacijom matične ćelije hematopoeze (MČH) u pokušaju postizanja globalne tumorske redukcije, produženja perioda remisije i ukupnog preživljavanja. Primena novih terapijskih modaliteta kao što su imunomodulatorni lekovi i inhibitori proteazoma imala je za cilj postizanje kompletne remisije kao osnovnog prognostičkog parametra za dužinu preživljavanja. Time je, u cilju prevazilaženja stećene rezistencije i maksimalnog terapijskog efekta, inicirano partnerstvo različitih vidova lečenja, sa direktnim dejstvom na malignu ćeliju, kao i visokospecifičnim delovanjem na mikrosredinu kostne srži i interaktivne mehanizme maligna ćelija-mikrosredina koji omogućavaju rast i preživljavanje mijelomskih ćelija. Savremeno lečenje multiplog mijeloma podrazumeva primenu novih terapijskih modaliteta kombinovanih sa standardnom hemioterapijom u okviru indukcionog lečenja, i visokodoznu hemioterapiju praćenu autologom transplantacijom MČH kao prvu terapijsku liniju kod svih novodijagnostikovanih bolesnika zavisno od njihovih godina, bubrežne funkcije i ličnog stava bolesnika čime se po prvi put ostvaruje mogućnost izlećenje kod ≈15% bolesnika. Terapijski izbor i dozni režim zavise od individualnog prognostičkog i kliničkog profila bolesnika, zasnovanih na molekularno-genetskom nalazu specifičnih genskih aberacija i komorbiditetnim indeksima, sa krajnjim ciljem višestrukog produženja ukupnog preživljavanja i poboljšanja kvaliteta života obolelih od mijeloma, čime ova bolest poprima karakteristike kontrolisanog hroničnog stanja.

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

HRONIČNA MIJELOIDNA LEUKEMIJA - 15 GODINA PRIMENE INHIBITORA TIROZIN KINAZE

A. Bogdanović

U poslednjih 20 godina, lečenje hronične mijeloidne leukemije (HML) u svetu i u Srbiji, značajno je unapređeno. Od otkrića prve genetske aberacije u jednoj malignoj bolesti, Filadelfija hromozoma i otkrića specifičnog molekularnog potpisa, bcr-abl onkogen, postavljalo se pitanje da li je moguće napraviti specifičnu ciljanu terapiju koja bi značajno popravila ishod lečenja ovih bolesnika. Inhibitori tirozin kinaze (TKI) uvedeni su u kliničku praksu u svetu krajem 1998 godine, a kod novodijagnostifikovanih bolesnika sa HML počev od 2003 godine. Zahvaljujući svojoj efikasnosti, vrlo brzo su postali standard lečenja i time potisli alogenu transplantaciju u drugi plan.

Prvi bolesnici lečeni imatinibom u Srbiji započeli su lečenje 1998 godine preko međunarodnih donacija a kasnije preko posebnog programa Ministarstva zdravlja. Preko kliničke studije „ISTAHIT“ od 2004 do 2008 godine, 35 naših bolesnika moglo je da se leči imatinibom kao i u drugim zemljama Evrope, i ti rezultati su doprineli da se 2006. godine imatinib mesilat nađe na pozitivnoj listi lekova za lečenje HML. Počev od 2009. godine našim bolesnicima su postali dostupni i TKI druge generacije, konkretno nilotinib, koji je omogućio postizanje stabilnog i dugotrajnog odgovora i kod bolesnika koji su ispoljili rezistenciju ili nepodnošenje imatiniba.

Kroz aktivnost tima Klinike za hematologiju kao člana Evropske mreže za leukemije (ELN), prepoznatljivo smo predstavljali zemlju u Evropskom, EUTOS projektu koji je kroz međunarodni registar analizirao epidemiologiju, kliničke odlike i lečenje HML u zemljama Evrope. Učešće u ovom projektu uz ciljane donacije kao i međunarodnu razmenu omogućio je i uspostavljanje redovnog molekularnog monitoringa naših bolesnika. Pored toga, kroz druge aktivnosti unutar ELN grupe, prihvaćeni su i unapređeni kriterijumi za procenu efikasnosti terapije inhibitorima TK kroz razvoj prilagodjenih, nacionalnih smernica 2008. i 2014. godine.

Novi pomak u lečenju bolesnika je bio učešće Klinike i drugih centara u zemlji u studiji vezanoj za „remisiju bez bolesti“, „ENEST Path“ projekat ELN i firme Novartis koji je omogućio da se testira mogućnost da li neki bolesnici sa postignutim dubokim molekularnim odgovorom mogu da budu bez terapije u daljem toku praćenja i time da budu „operativno izlečeni“. Sa druge strane, aktivni rad sa Udruženjem za pomoć obolelim od HML u Srbiji i međunarodnom „CML Advocates Network“ mrežom, pokazao je da bez obzira na značajan napredak u lečenju i dugotrajnoj primeni TKI, bolesnici u Srbiji i u Evropi imaju povremeno drugačiju percepciju lečenja u odnosu na njihove lekare.

Stoga dugotrajna kontrolisana primena imnhibitora tirozin kinaze, imatiniba u prvoj, i nilotiniba u drugoj liniji predstavlja značajnu osnovu za dugotrajno preživljavanje i značajan kvalitet života naših bolesnika sa HML.

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

SAVREMENA DIJAGNOSTIKA I LEČENJE FILADELFIJA NEGATIVNIH MIJELOPROLIFERATIVNIH NEOPLAZMI

M. Gotić

Mijeloproliferativne neoplazme (MPN) su heterogena grupa klonskih bolesti matičnih ćelija hematopoeze, koje karakteriše poremećaj proliferacije jedne ili više mije-

loidnih loza u kostnoj srži, i povećanje broja zrelih ćelija - eritrocita, leukocita i trombocita u perifernoj krvi. Pojam „mijeloproliferativne bolesti“ je prvi upotrebio William Dameshek 1951. godine, kada je u istu grupu svrstao hroničnu mijeloidnu leukemiju (HML), policitemiju veru (PV), esencijalnu trombocitemiju (ET) i primarnu mijelofibrozu (PMF). U to vreme još uvek nije bilo podataka o citogenetskim i molekularno genetskim abnormalnostima.

Otkriće Filadelfija hromozoma 1960. godine kod bolesnika sa HML predstavljalo je prvu otkrivenu stečenu citogenetsku abnormalnost u humanom kanceru. Nakon toga, usledio je dalji ubrzani razvoj novih citogenetskih tehnika koje su omogućile precizniju detekciju abnormalnosti pa je 1973. godine pokazano da Filadelfija hromozom nastaje recipročnom translokacijom genetskog materijala između dugih kraka hromozoma 9 i 22, t (9;22) (q34;q11). Molekularna genetika je 80-tih godina prošlog veka otkrila dalje da se genetski materijal sa hromozoma 9 i 22 fuzioniše stvarajući BCR-ABL1 onkogen koji dalje omogućava produkciju proteina sa karakteristikama tirozin kinaze. BCR-ABL1 tirozin kinaza je ključna za ćelijsku neoplastičnu transformaciju i za nastanak HML.

Navedena otkrića imala su presudnu ulogu u otpočinjanju sinteze hemijskog jedinjenja sa svojstvima inhibitora tirozin kinaze, kao potencijalnog efikasnog terapijskog agensa. Lek pod nazivom imatinib-mesilat, uspešno je primenjen kod bolesnika sa HML 2001. godine. To je bio veliki uspeh svetske medicine, otvorivši put ka novim mogućnostima razvoja antikancerskih lekova na bazi specifičnih molekularno-genetskih abnormalnosti.

Na osnovu modela HML, akumulirano je dovoljno naučnih dokaza koji su ukazivali da poremećaji na genima koji su odgovorni za sintezu i drugih tirozin kinaza predstavljaju moguće uzročnike nastanka Filadelfija negativnih MPN - PV, ET i PMF. Detaljna i dugotrajna istraživanja kratkog kraka hromozoma 9 metodama sekvencioniranja, gde su inače locirani geni za JAK tirozin kinaze, dovela su 2005. godine do otkrića JAK2V617F mutacije u granulocitima periferne krvi bolesnika sa PV, ET i PMF. Mutacija na ovom genu dovodi do gubitka autoinhibitorne aktivnosti, pa je JAK2 gen neprekidno aktiviran. Konstitutivno aktiviran JAK2 gen pokreće nishodnu kaskadu koja dovodi do ekspanzije ćelija i gubitka zavisnosti od faktora rasta. JAK2V617F mutacija je zapažena kod 95% bolesnika sa PV, i kod 50-60% bolesnika sa ET i PMF. Otkrića molekularno-genetskih abnormalnosti redefinisala su patogenezu Filadelfija negativnih MPN u smislu sagledavanja značaja hiperaktivnog JAK2/STAT signalnog puta. To je dalje imalo uticaj na razvoj i pronalaženje terapijskih agenasa koji direktno ili indirektno deluju na inhibiciju JAK2/STAT signalnog puta a time i do regresije kliničkih manifestacija bolesti. Istraživanja u ovoj oblasti dovela su do odobrenja

i uvođenja JAK inhibitora u kliničkoj praksi. Ruxolitib, JAK1 i JAK2 inhibitor odobren je u svetu 2011. godine za lečenje bolesnika sa mijelofibrozom, a 2016. godine i za lečenje rezistentnih bolesnika sa PV.

Uspeh kakav je postignut primenom inhibitora tirozin kinaze - imatinib mesilata u HML, nije ponovljen u lečenju bolesnika sa Filadelfija negativnim MPN, ali je naučni izazov pokrenut i otvoren je put ka uspostavljanju prognostičkog i prediktivnog značaja brojnih novih mutacija otkrivenih u ovoj grupi bolesti, a time i ka boljoj identifikaciji terapijskog cilja.

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

MODERNA DIJAGNOSTIKA I LEČENJE IMUNOLOŠKE TROMBOCITOPENIJSKE PURPURE (ITP)

N. Suvajdžić Vuković

ITP je stečena autoimuna bolest koja se odlikuje izolovanom trombocitopenijom $<100 \times 10^9/L$ i odsustvom stanja i bolesti koje mogu dovesti do trombocitopenije. Odlikuje se sklonošću ka krvarenju po koži i sluznicama, kod odraslih ima hroničan tok a ishod bolesti je nepredvidljiv. U osnovi ITP nalaze se 1) povećana, prevremena razgradnja trombocita, obloženih antitrombocitnim autoantitelima, u makrofagnom sistemu organizma, prevashodno slezine i 2) neefikasna trombocitopoeza. Dijagnoza ITP se zasada postavlja isključivanjem. Osnovne dijagnostičke procedure su: anamneza, fizikalni pregled, krvna slika sa retikulocitima, pregled razmaza krvi, virusološke pretrage i Combs-ovi testovi. Pregled koštane srži se preporučuje samo kod starijih osoba. Oboleli imaju narušen kvalitet života, imaju znatno češće epizode arterijskih i venskih tromboza i značajno skraćen životni vek u poređenju sa zdravom populacijom sličnih demografskih karakteristika.

Lečenje obolelih od ITP treba da bude individualizovano. Ciljevi lečenja su da se izbegne ozbiljno krvarenje i preterano lečenje, kao i da se održi normalan kvalitet života obolelih. Prilikom lečenja rukovodimo se kliničkom slikom, prisustvom dodatnih faktora rizika za krvarenje, komorbiditetima, individualnim tolerisanjem neželjenih efekata lečenja i brojem trombocita. Takođe je neophodno bolesnicima zabraniti upotrebu aspirina, nesteroidnih antiinflamatornih lekova, primenu intramuskularnih injekcija i neprimerenu fizičku aktivnost.

Prvu terapijsku liniju predstavljaju kortikosteroidi u dozi od 0.5-2 mg/kg/dnevno koje ne treba primenjivati duže od 3-4 nedelje. Intravenski imunoglobulini su takođe efikasni ali dovode samo do privremenog porasta trombocita kod 75% bolesnika. Njihova primenaje ograničena na hitne slučajeve. Splenektomija predstavlja jedini kauzalni

oblik lečenja ITP sa učestalošću dugotrajne kompletne remisije od 65%. Splenektomija u ITP se sve ređe sprovodi. Razlozi su doživotna imunokompromitovanost splenektomisanih i pojava novih lekova. Oko 25-35% bolesnika ne reaguje ni na prvu terapijsku liniju niti na splenektomiju što se smatra refraktarnom ITP. Kod ovih bolesnika razmatra se lečenje različitim terapijskim modalitetima pod kojih su najefikasniji agonisti trombopoetinskih receptora koji aktiviraju iste signalne puteve kao endogeni TPO, dovodeći do porasta broja trombocita, prestanka krvarenja i poboljšanja kvaliteta života kod čak 80% bolesnika sa ITP, kako splenektomisanih tako i onih sa slezinom.

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

LEČENJE HEMOFILIJA DANAS

P. Miljić

Hemofilija je monogenetska bolest koja nastaje zbog urođenog nedostatka faktora koagulacije VIII ili faktora IX. Nasleđuje se preko X hromozoma tako da je uglavnom prenose žene a klinički se ispoljava kod muških potomaka. Smatra se da u populaciji ima oko 4 puta više prenosilaca hemofilije nego osoba sa manifestnim oboljenjem pri čemu oko 5% žena koje su prenosioci hemofilije ima značajno snižene vrednosti FVIII ili FIX tako da mogu imati jasnu sklonost krvarenju. Kod osobe sa hemofilijom krvarenja se mogu javiti u bilo kom delu tela ali su ubedljivo najčešća spontana krvarenja u zglobove i mišiće. Zbog ponavljanih

krvarenja u zglobove koja se javljaju od ranog detinjstva, dolazi do progresivne hemofiličarske artropatije koja neretko rezultuje ankilozom pogođenih zglobova i teškim invaliditetom već u dobi puberteta. Zahvaljujući modernim lekovima može se značajno pomoći čak i takvim bolesnicima ali to zahteva veoma kordinisanu saradnju između čitavog niza stručnjaka, pre svega hematologa, stručnjaka iz oblasti fizikalne medicine i ortopedske hirurgije. Pored toga, gotovo svi bolesnici sa hemofilijom koji su primali koncentrate faktora koagulacije pre 1990.g. su inficirani virusom hepatitisa C, a kod značajnog procenta je došlo do razvoja hronične bolesti jetre. Lečenje tih komplikacija daje najbolje rezultate ukoliko postoji dobra saradnja hematologa, infektologa i hepatologa. Zbog dužeg života osoba sa hemofilijom kod njih se javljaju komorbideti koji su karakteristični i za opštu populaciju iste dobi, kao što su kardiovaskularne bolesti, ali čije je lečenje mnogo kompleksnije nego kod osoba bez hemofilije. Zbog kompleksnosti oboljenja, moderno lečenje hemofilije se zasniva na razvoju posebnih službi i centara za lečenje hemofilije kao i na multidisciplinarnom pristupu u kome postoji tesna saradnja i kordinisan pristup stručnjaka različitih profila. U tom multidisciplinarnom pristupu, najveći značaj ima obrazovanje specijalizovanih centara za lečenje hemofilije kakav je formiran u Klinici za hematologiju KCS, koji kroz saradnju sa lekarima i stručnjacima različitih profila nastoji da bolesnicima sa hemofilijom obezbedi lečenje koje je definisano i u skladu sa modernim internacionalnim standardima.

MINI SIMPOZIJUM HIPERTENZIJA U GINEKOLOGIJI I AKUŠERSTVU: SAVREMENI PRISTUP

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

NOVINE U PRISTUPU POROĐAJU KOD TRUDNICA SA HIPERTENZIVNIM SINDROMOM

S. Kadija

Kod žena sa hipertenzivnim sindromom u trudnoći, a naročito preeklampsijom postoje brojni faktori koji utiču na donošenje odluke o vremenu i načinu porođaja. Optimizacija vremena porođaja predstavlja delikatnu ravnotežu između koristi i rizika od produžavanja trudnoće u poređenju sa koristima i rizicima koje sa sobom nose indukcija porođaja ili elektivni carski rez. Važno je identifikovati trudnice sa povišenim rizikom za nepovoljan perinatalni ishod. Donošenje odluke o vremenu porođaja zasniva se na dva pristupa: intervencionističkom, koji podrazumeva aktivno, agresivno vođenje, ili rani porođaj koji se sprovodi indukcijom ili carskim rezom posle antenatalne primene kortikosteroida u cilju ubrzanja maturacije fetalnih pluća, što u praksi znači posle 24-48 sati; ekspektativno vođenje obuhvata primenu kortikosteroida u cilju ubrzanja maturacija fetalnih pluća, stabilizaciju stanja pacientkinje i, ukoliko je moguće, odlaganje porođaja. Cilj ekspektativnog vođenja je postizanje fetalne maturacije in utero čime se preveniraju ili minimiziraju komplikacije prematuriteta. Kod ekspektativnog vođenja koristi po majku nema. Porođaj je indikovao kod: eklampsije ili drugih ozbiljnih maternalnih komplikacija udruženih sa preeklampsijom, teškog oštećenja vitalnih organa, teške nekontrolisane hipertenzije, intrauterusne smrti ploda, ugroženosti fetusa (reverzni end-dijastolni protok u umbilikalnoj arteriji), i u terminskoj trudnoći. Način porođaja je obično prema akušerskim indikacijama, ali u slučajevima ugroženosti fetusa u manjim gestacijama savetuje se carski rez. Takođe, važno je da se kod žena sa hipertenzivnim poremećajem u trudnoći treće porođajno doba vodi aktivno, naročito u prisustvu trombocitopenije ili koagulopatije.

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

SAVREMENO LEČENJE PORODILJA ČIJA JE TRUDNOĆA BILA KOMPLIKOVANA HIPERTENZIVNIM SINDROMOM

M. Petronijević

Hipertenzija se nekada može pogoršati posle porođaja, naročito između 3. i 6. dana, kada se očekuju najviše

vrednosti krvnog pritiska zbog mobilizacije ekstracelularne tečnosti i povećanja intravaskularnog volumena. Hipertenzija i preeklampsija se mogu javiti i prvi put posle porođaja.

Povišene vrednosti krvnog pritiska, proteinurija, biohemijske promene uzrokovane preeklampsijom počinju da se povlače do 6 nedelja posle porođaja, ali mogu perzistirati i duže, naročito kod onih žena kod koji su ove pojave bile ekstremne. Nega u toku prvih 6 nedelja posle porođaja obuhvata: lečenje hipertenzije korišćenjem lekova prihvatljivih tokom dojenja, korigovanje biohemijskih promena i skrining na sekundarne uzroke hipertenzije kod žena kod kojih je ona rezistentna postoji oštećena bubrežna funkcija. Potrebno je razmotriti i postpartalnu tromboprofilaksu. Hipertenzivni poremećaj u trudnoći je takođe udružen sa brojnim dugoročnim komplikacijama, a postpartalni period je idealna prilika da se ovi rizici ispolje, na primer prerano otpočinjanja kardiovaskularne bolesti i hronične bolesti bubrega. Žene koje su imale hipertenzivni poremećaj u trudnoći treba da usvoje zdrav stil života i treba ih podvrgnuti skriningu na uobičajne faktore rizika kardiovaskularnih bolesti prema usvojenim vodičima.

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

HIPERTENZIVNI SINDROM U TRUDNOĆI I FETALNO PROGRAMIRANJE

M. Gojnić Dugalić

Napredovanjem civilizacije, smanjuje se stopa mortaliteta od infektivnih bolesti dok od hroničnih, metaboličkih, kardiovaskularnih raste.

Gde počinju uzroci? U multifaktorijalnim aspektima, krucijalni segment predstavlja faza praćenja trudnoće, razvoja ploda-posteljice, promene organizma majke. Od nivo gene, ćelija, preko razvoja tkiva i organa, varijacije manifestacije kasnijeg fenotipa jedinke. U stanjima hipertenzije, i Obstetričkog sindroma, očekivana adaptacija organizma i majke i ploda ispoljava specifične varijacije kasnijeg fenotipa i manifestacije adultnih patologija.

Podaci statističke analize praćenja adaptacije organizma ploda na promene nastale kao posledica hipertenzije majke, upućuju na rezultate preživljavanja ploda. Dosadašnji vodiči ne analiziraju kasniji neonatalni razvoj, posledice dugotrajne hipoksije i smanjenja fetalnog kapaciteta. Praksa pokazuje, a novi trendovi nauke potvrđuju, da oštećenje fetalnog kapaciteta, produžavanje fetalne patnje, za-

hteva od subspecijaliste perinatologije adekvatno tumačenje trenutka kada hipertenzijom poremećena intrauterine sredina, nadmašuje tolerantne granice oporavka kasnijeg neonatusa. U protivnom, bolesti adultnog doba, nastaviće trend porasta, jatrogenim akcijama naše profesije.

Neophodno je intelektualno povezivanje poznatih činjenica u odnosu na kasnije manifestacije oboljenja čoveka. Fetus se prilagođava, centralizacijom svog krvotoka stresovima: poremećene uteroplacente jedinice, fetoplacente, hormonalnih, oksidativnih patoloških kaskada. Samozaštitom vitalnih organa, ostale organe prepušta efektima stresa. Smanjuje se broj, ali raste volume ćelija bubrega, raste hormonalna aktivnost nabubrega, kao i senzitivnost na endogene vazokonstriktore (endotelin i angiotensin II), uz promener koronarnih arterija. Hipoksija, hipoksemija, HIF *hypoxia inductible factor*, stimuliše tiroksin hydroxylase, kateholamine, simpatičku renalnu aktivnost.

Placentalni oksidativni i nitrski stress, 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaze 11 β -HSD-2, GEN IGF2, GabA, MASP (mitohondrijalni protein).

Hipoksija je glavni stresogeni faktor u fetalnom razvoju i može rezultovati ireverzibilnim oštećenjem fetalnog mozga u razvoju, i dugoročnim neurološkim komplikacijama kod potomstva. Trenutni dokazi ukazuju da epigenetski mehanizmi mogu uticati na razvoj hipoksično/ishemičkog fenotipa u razvijajućem mozgu kao odgovor na fetalni stres.

Naš odnos prema hipertenziji u trudnoći, pored primarnih aspekata majke, zahteva ne samo analize preživljavanja, već predikciju očekivanih kasnijih komplikacija čoveka, koji je rođen sa restrikcijom rasta uz dužu vremensku patnju ćelija organizma.

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

NAJNOVIJA SAZNAJNA O POVEZANOSTI HIPERTENZIVNOG SINDROMA U TRUDNOĆI I POREMEĆAJA RAZVOJA KARDIOVASKULARNOG SISTEMA PLODA

S. Vrzić Petronijević

Urođene srčane mane su najčešće kongenitalne anomalije, čija je incidenca 0,4-1,3%. Etiološki faktori su različiti, ali je poznato da maternalni faktori mogu modifikovati rizik za nastanak urođenih srčanih mana.

U trudnoćama komplikovanim preeklampsijom, rizik za urođene srčane mane je veći u odnosu na fiziološku trudnoću.

Procesi fetalne vaskulogeneze i angiogeneze i maternalne angiogeneze su od ključne važnosti za fiziološku trudnoću. Kardiovaskularni sistem ploda se razvija između 3. i 5. nedelje gestacije. U normotenzivnoj trudnoći antiangiogeni faktori (sFlt-1) rastu nakon 33. nedelje gestacije, dok u

tom periodu koncentracija proangiogenih faktora (VEGF i PlGF) opada. Kod žena sa preeklampsijom, ovaj proces može da se aktivira previše rano i da dovede do endotelne disfunkcije. Poremećaj u vaskulogenezi i angiogenezi u prvom trimestru doprinosi razvoju rane preeklampsije, male posteljice i zastoja u rastu ploda. Fetus može imati izmenjenu angiogenezu koja vodi ka abnormalnom razvoju srca a već je prisutna u trofoblastnim ćelijama. Takođe, nizak nivo PlGF može voditi do manjeg stepena trofoblastne invazije spiralnih arterija, dovodeći tako do placentalne hipoksije. Dalje, placentalna hipoksija usled abnormalne angiogeneze uzrokuje fetalnu hipoksiju koja dovodi do abnormalnog razvoja srca i male telesne mase na rođenju.

Fetalna ehokardiografija, koja predstavlja visoko specijalizovani ultrazvučni pregled kojim se mogu dijagnostikovati urođene srčane mane, indikovana je u trudnoćama komplikovanim pregestacijskom hipertenzijom i preeklampsijom.

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

NOVINE U PREEKLAMPSIJI – PREDIKTORI I FAKTORI RIZIKA

K. Stefanović

Rana predikcija preeklampsije treba da omogući identifikaciju žena sa povećanim rizikom, preventivno delovanje, i usmeri nadzor u cilju sprečavanja teških komplikacija. Faktori rizika su obeležja ili uticaji koji povećavaju mogućnost da se kod individue razvije bolest. Kod preeklampsije obuhvataju širok spektar stanja, što odražava kompleksnost bolesti i mogu se podeliti na: nasledne, demografske, prethodna medicinska ili opstetrička stanja, faktore udružene sa trudnoćom, paternalne faktore i drugo.

Preeklampsija je kompleksan poremećaj koji ima naslednu komponentu. Placenta ima centralnu ulogu u patogenezi preeklampsije, što ukazuje da i maternalni i paternalni geni mogu imati ulogu u nastanku bolesti. Ekstremi maternalnih godina održani su sa povećanim rizikom za preeklampsiju. Preegzistirajući komorbiditeti kao faktori rizika su: pregestacijski dijabetes, hronična hipertenzija, hronične bolesti bubrega, lupusna i dijabetična nefropatija, trombofilije (faktora V Leiden), antifosfolipidni sindrom. Žene koje su imale preeklampsiju u prethodnoj trudnoći imaju povećan rizik za pojavu preeklampsije u aktuelnoj, naročito rano otpočele, umerenog i teškog stepena. Faktori rizika udruženi sa trudnoćom su: multiple trudnoće, muški pol fetusa, primena asistiranih reproduktivnih tehnologija, naročito in vitro fertilizacije, infekcije urinarnog trakta i periodontalne bolesti, kongenitalne malformacije.

Skrining rizika za pojavu preeklampsije potreban još u ranoj trudnoći. Konsultacija akušera sa internistom

neophodna je za žene sa anamnezom preeklampsije ili drugih jakih kliničkih pokazatelja povišenog rizika za preeklampsiju. Skrining na nekiničke faktore rizika se ne preporučuje u rutinskom radu kod žena sa niskim rizikom za preeklampsiju sve dok se ne dokaže da može da poboljša ishod trudnoće. Sposobnost da se predvidi preeklampsija će olakšati rano prepoznavanje bolesti, stratifikaciju rizika i bolji tretman u cilju prevencije teških komplikacija. Intenzivan nadzor i planirani, često prevremeni porođaj su još uvek jedini način prevencije nepovoljnog maternalnog i/ili neonatalnog ishoda bolesti.

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

UNAPREĐENJE PREOPERATIVNE PRIPREME GINEKOLOŠKIH PACIJENTKINJA KOJE BOLUJU OD HIPERTENZIJE

I. Likić Ladević

Svaka operacija procedura ili intervencija u ginekologiji i akušerstvu nosi sa sobom određeni rizik za pacijentkinju. Step en rizika ne zavisi samo od tipa i težine operacije nego i od opšteg zdravstvenog stanja pacijentkinje.

Preoperativna hipertenzija je povezana sa povišenim rizikom od perioperativnih komplikacija, morbiditeta i mortaliteta, prolongiranog bolničkog lečenja kao i ponovne postoperativne hospitalizacije. Patofiziologija hipertenzije se naročito ispoljava na kardiovaskularnom sistemu gde

dolazi do zadebljanja zidova krvnih sudova sa posledičnim promenama na miokardu kao što su ventrikularna hipertrofija, dijastolna disfunkcija i ishemija. Pored toga kod pacijenata sa hipertenzijom češći je morbiditet bubrega i cerebrovaskularnog sistema. Neki autori zato smatraju da je osnova povećanja perioperativnog rizika kod pacijenata sa hipertenzijom baš u stanju i otkazivanu funkcije različitih sistema organa, a ne direktno vezana za visinu krvnog pritiska pred operativni zahvat.

Uticaj hipertenzije na perioperativni rizik se još uvek ispituje i dok neke studije govore u prilog tome da je odnos visine krvnog pritiska i perioperativnog rizika linearan (na svakih 10mmHg raste rizik), druga istraživanja ukazuju da može postojati granična vrednost krvnog pritiska iznad koje dolazi do naglog povišenja perioperativnog rizika. Ipak za sada je jasno dokazano da je samo hipertenzija drugog stadijuma ($\geq 160/100$ mmHg) faktor rizika za perioperativne komplikacije.

I pored svega danas se smatra da čak ni kod izražene hipertenzije (dijastolni pritisak ≥ 110 mmHg) nema potrebe za odlaganjem operativnog lečenja. Kod pacijentkinja sa hitnim stanjima savetuje se brza preoperativna korekcija krvnog pritiska, uspostavljanje hemodinamske stabilnosti pacijenta i adekvatna postoperativna nega. S druge strane, kod elektivnih procedura optimalno je uključiti kontinuirani monitoring krvnog pritiska koji bi trebalo medikamentozno regulisati (uvesti ili korigovati terapiju u dogovoru sa internistom i anesteziologom) pre operativnog zahvata.

MINI SIMPOZIJUM

NOVI MEDICINSKI ASPEKTI U SUICIDOLOGIJI

Institut za sudsku medicinu "Milovan Milovanović", Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

SAMOUBISTVO PROFESORA MILOVANA MILOVANOVIĆA – O NJEGOVOJ MONOGRAFIJI I SAMOUBISTVU

S. Nikolić

Profesor Milovan Milovanović (1884-1948) osnivač je Sudsko-medicinskog zavoda, današnjeg Instituta za sudsku medicinu Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu i njegov prvi upravnik. On je takođe i prvi nastavnik i predavač sudske medicine na novoosnovanom Medicinskom fakultetu: postao je vanredni profesor juna 1923. godine. Objavio je prvi udžbenik iz sudske medicine za studente medicine na savremenom srpskom jeziku i to 1926. godine. Autor je oko pedesetak stručnih i naučnih radova i knjiga iz oblasti forenzičke patologije, ekspertizne dijagnostike i pravne medicine. Autor je monografije „Samoubistvo“, izdate u Beogradu 1929. godine. Na osnovu sačuvanih rukopisa profesora Milovana Milovanovića rekonstruisali smo način i dinamiku pisanja ove knjige. U svojoj monografiji, profesor Milovanović je obradio skoro desetogodišnji autopsijski materijal Zavoda (1920-1928. godina), prema ondašnjim standardima naučnog rada. Statističke metode koje je primenio uglavnom su deskriptivne, ali i pored toga ukazuju na karakteristike samoubistava za period koji je posmatrao. Takođe je napravio i presek ondašnje stručne i druge literature koja se obrađivala ovu problematiku, a dao je i kako neke svoje originalne definicije, tako i posebni, svoj ugao posmatranja u vezi sa nekim karakteristikama samoubistava. Profesor Milovanović je 1948. godine izvršio samoubistvo u zgradi Zavoda. U ovom radu objavljujemo i neke nove činjenice u vezi sa njegovom životom i tragičnom smrću. Od 2008. godine Institut za sudsku medicinu Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu nosi ime svog osnivača – Milovana Milovanovića.

Institut za sudsku medicinu "Milovan Milovanović", Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE SAMOUBISTAVA

M. Bogdanović

Samoubistva predstavljaju veliki problem javnog zdravlja. Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO) svake godine oko 800 000 ljudi počinu samoubistvo, što čini 1,4% od ukupnog broja umrlih. Poslednjih decenija je trend samoubistava u razvijenim zemljama u padu,

nasuprot zemljama u razvoju gde je visoka učestalost ovog oblika nasilne smrti konstantna. Prema izveštajima SZO, posmatrajući populaciju sveta, u 72% slučajeva samoubilački metod označen je kao „nepoznat“. Samoubistva su češća među muškarcima i osobama starijim od 70 godina. Godišnje u Srbiji oko 1 500 osoba izvrši samoubistvo, što čini oko 1,5 % od ukupnog broja umrlih i taj broj je u poslednje dve decenije u opadanju. Najčešće primenjivani samoubilački metod u našoj populaciji je vešanje, dok je među muškarcima u odnosu na žene upotreba vatrenog oružja kao samoubilačkog metoda češća. Prepoznati su brojni sociodemografski faktori čije bi prisustvo moglo uticati na pojavu samoubistava. Među njima su nezaposlenost, razvod braka, alkoholizam, zloupotreba psihoaktivnih supstanci, prethodno učešće u ratovima itd. Osobe sa prethodnim psihijatrijskim ili određenim organskim oboljenjima (najčešće maligne bolesti) takođe spadaju u grupu visokog rizika. Politička dešavanja, građanski ratovi, sankcije, ekonomska kriza i brojne druge društvene pojave u proteklom godinama takođe su imali uticaja na učestalost samoubistava u našoj populaciji. Iako je trend samoubistava u poslednje dve decenije u Srbiji u padu, i u granicama evropskog proseka, i dalje je visok u poređenju sa razvijenim zemljama. Stoga, prepoznavanje faktora rizika i kontinuirani naponi usmereni na prevenciju samoubistava od izuzetnog su značaja.

Institut za sudsku medicinu "Milovan Milovanović", Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

SAMOUBISTVO I ALKOHOL

D. Cvetković

U razmatranju etiologije samoubistva, konzumiranje alkohola neizostavno se navodi kao jedan od glavnih faktora rizika, bilo u sklopu akutne intoksikacije, ili hronične zloupotrebe. Ova povezanost je vrlo kompleksna i često navođena. Meta-analize proistekle iz epidemioloških studija pokazale su da zloupotreba alkohola (*alcohol use disorder*) nesumnjivo povećava rizik od suicidalne ideacije, pokušaja i izvršenja samoubistva, ali se ne zna tačno kojim patofiziološkim mehanizmom alkohol indukuje suicidalno ponašanje, niti koja je to količina konzumiranog alkohola koja povećava rizik od samoubistva. Pretpostavlja se da osobe koje nisu hronični uživaoci, alkohol koriste namerno i neposredno pred sam čin samoubistva u cilju sprovođenja suicidalne ideje u delo, računajući na njegov dezinhibicioni efekat. Poznato je da alkohol podstiče „hrabrost“ za izvršenje samoubistva, smanjuje strah od smrti

ili čak fizički deluje kao anestetik. Ove osobe ne moraju prethodno ispoljavati znake psihijatrijske bolesti. Sa druge strane, depresija predstavlja najčešći psihijatrijski komorbiditet hroničnih alkoholičara, ali je vrlo teško razdvojiti primarnu depresiju (koja često sama i navodi na zloupotrebu alkohola) od sekundarne, indukovane alkoholom. Takođe, hronični alkoholičari su skloni konfliktnim situacijama u kojima sebe ponekad i svesno dovode u neposrednu životnu opasnost. Stoga je teško izmeriti direktan uticaj alkohola na izvršenje samoubistva kod ovih osoba. Uzimajući u obzir sve navedeno, jasno je zašto je u sudskomedicinskoj praksi kod osoba kod kojih je poreklo smrti samoubilačko, ustanovljavanje patoanatomskih znakova hroničnog alkoholizma, kao i određivanje alkoholemije, neophodno i predstavlja deo rutinske prakse.

Institut za sudsku medicinu "Milovan Milovanović", Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

TOKSIKOLOŠKI ASPEKTI SAMOUBISTVA

T. Durmić

Samoubilačka trovanja ne predstavljaju retkost u svakodnevnoj forenzičkoj praksi. Otrovnost supstance mogu delovati lokalno – korozivno, ili sistemski. Korišćenje koroziva – jakih kiselina i baza u izvršenju samoubistva značajno je ređe danas u odnosu na period između dva svetska rata i neposredno posle drugog svetskog rata. U tom periodu, u domaćinstvima je korišćena kamena soda za pravljenje sapuna, te je bila lako dostupna i kao sredstvo za izvršenje samoubistva i to češće kod žena. Njenim povlačenjem iz slobodne prodaje drastično je opala učestalost trovanja korozivima, iako se i danas povremeno viđa u sudskomedicinskoj praksi. Korišćenje psihoaktivnih supstanci, uključujući i neke vrste lekova sve se češće stavlja u fokus naučne pažnje. Psihoaktivne supstance povremeno se sreću kao glavni i neposredni uzrok smrti kod samoubistava – kod namernog predoziranja psihoaktivnim supstancama ili lekovima za somatske bolesti (npr. antiaritmici). Međutim, prisustvo psihoaktivnih supstanci – opojnih droga, alkohola, psihotropnih lekova – mnogo se češće sreće kao uzgredan nalaz na obdukciji žrtava samoubistva. To može biti deo redovne terapije ili ukazivati na prisustvo psihijatrijske ili somatske bolesti. Sa druge strane, to može biti znak akutne ili hronične zloupotrebe psihoaktivnih supstanci koja može predstavljati motiv za samoubistvo, ili njegov facilitacioni faktor. Neke studije pokazale su da se kod čak više od polovine osoba koje su izvršile samoubistvo nalazi pozitivan hemijsko–toksikološki nalaz na prisustvo psihotropnih supstanci, a upotreba psihoaktivnih supstanci jedan je od glavnih faktora rizika za izvršenje samoubistva. Sve ovo ističe značaj hemijsko–toksikološke analize kod žrtava samoubistva.

Institut za sudsku medicinu "Milovan Milovanović", Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

MOLEKULARNI I BIOHEMIJSKI ASPEKTI SAMOUBISTVA

B. Radnić

Samoubistva su jedan od vodećih uzroka nasilnih smrti u svetu i to u gotovo svim uzrasnim grupama. Faktori rizika su veoma brojni i obuhvataju, između ostalih: biološke ili genetičke karakteristike, traumatu u ranom životnom dobu, stresne životne događaje, impulsivne, agresivne osobine, psihopatologiju, neadekvatnu socijalnu podršku, pristup smrtonosnim sredstvima, zloupotrebu psihoaktivnih supstanci i tako dalje. Jednako brojne su i teorije koje bi na molekularnom i biohemijskom nivou objasnile smanjenu želju za životom. Najčešće se u literaturi pominju genetička, proteomička, neurotransmitterska, serotonin-ska, noradrenergička, dopaminergička, teorije signalnih puteva (protein kinaze, citokini) i neuroendokrinološka teorija (hipotalamo-hipofizno-adrenalna osovina). Jedna od neuroendokrinoloških teorija bazira se na povezanosti genotipa i ekspresije proteina u vezi sa hipotalamo-hipofizno-adrenalnom osovinom (HHA osovina) kod osoba sa teškim depresivnim poremećajem (*major depressive disorder*, MDD) i suicidogenim ponašanjem. Tačnije, težak depresivni poremećaj i suicidogeno ponašanje su u vezi sa pojačanom aktivnošću HHA osovine koja dovodi do pojačanog odgovora kortizola na stres. Uzrok prejakog oslobađanja kortizola može biti i poremećaj negativne povratne sprege preko glukokortikoidnog receptora. Na nižem nivou ekspresije ovog receptora utiče poremećaj u NR3C1, FKBP5 i SKA2 genima. Istraživanja iz ove oblasti se najčešće baziraju na proučavanju polimorfizama u ovim genskim lokusima, ekspresiji informacione RNK i proteina koje kodiraju i uključeni su u funkcionisanje glukokortikoidnog receptora i to u tkivu mozga, tačnije u prefrontalnom korteksu, hipokampusu i amigdaloidnim jedrima. Istraživanja u pravcu rasvetljenja molekularne i biohemijske osnove etiologije teškog depresivnog poremećaja, pa i samoubistva kao njegovog najnepoželjnijeg ishoda samo su deo brojnih pokušaja da se razume ovaj medicinski, a i socijalno značajan fenomen.

*Institut za sudsku medicinu "Milovan Milovanović", Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Klinika za psihijatrijske bolesti „Dr Laza Lazarević“, Beograd*

SAMOUBISTVA PSIHIJATRIJSKIH PACIJENATA

I. Damjanjuk, A. Opanković

Pojam samoubistvo ili suicid potiče od latinskih reci: *sui* – sebe, *occidere* – ubiti. Po Dirckemu, „naziv samoubistvo koristimo za sve slučajeve smrti koji su direktna ili indirektna posledica pozitivnog ili negativnog čina same

žrtve koja zna kakva će posledica tim činom nastati“. Samoubistvo ima svoj tok, psiho-socijalne karakteristike, faktore rizika i individualne povode. Koliko god samoubistvo izgledalo kao duboko lični čin, ono ima društvene reperkusije. Ono dovodi u pitanje temeljnu društvenu vrednost, ljudski život, pa se u tom kontekstu može posmatrati i kao društvena devijacija. Zbog raširenosti ovog vida nasilnih smrti i posledica koje ostavlja ima i veliko socijalno značenje. Egzistencijalistički posmatrano, otvara i pitanje apsurdna življenja, ljudske slobode, hrabrosti ili kukavičluka, ljubavi i mržnje... Suicid nastaje kao kompleks psiholoških, socijalnih, bioloških, kulturnih i sredinskih faktora. Najuticajniji savremeni etiološki model u tumačenju suicida jeste koncept faktora rizika i zaštite. Ovaj model polazi od interdisciplinarnosti. Faktori rizika mogu se grupisati u pet oblasti: individualni ili lični, mentalne bolesti, porodični rizični faktori, socijalni faktori i faktori okruženja. Mentalne bolesti odnosno prisustvo psihopatologije verovatno predstavljaju najvažnije prediktore samoubistva. Prema nekim studijama, u preko 90% samoubica nađen je neki psihijatrijski poremećaj. Sa druge strane ne rezultuju svi psihijatrijski poremećaji samoubistvom, te zaključujemo da je psihijatrijski poremećaj potreban, ali ne i dovoljan faktor rizika za samoubistvo.

Institut za sudsku medicinu "Milovan Milovanović", Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

FORENZIČKI ASPEKTI SAMOUBISTVA

V. Živković

Samoubistvo predstavlja svesno i namerno uništenje sopstvenog života. Iz definicije samoubistva proističu dve njegove bitne karakteristike: svest i namera. Odnos društva prema samoubistvu različit je zavisno od kulture i menjao se kroz vreme – u antičko vreme smatrao se dokazom lične slobode, ili pak viteškim i hrabrim činom, većina ga zvaničnih religija osuđuje (samoubica je „grešnik i zločinac“), dok se u XIX veku smatrao oblikom duševne bolesti. Moderna shvatanja ne posmatraju samoubistvo kao oblik duševne bolesti. Da bi neka osoba izvršila samoubistvo kod nje treba da postoje suicidogena dispozicija i suicidogeni motiv. Suicidogena dispozicija, ili suicidogeni mentalitet, predstavlja urođeno ili stečeno umanjeње životnog nagona, kao i pojačanu psihičku reaktivnost na spoljašnje i unutrašnje nadražaje. Suicidogeni motiv predstavlja problem koji u nekom trenutku pobuđuje osobu da izvrši samoubistvo. Suicidogeni motivi mogu biti endogeni – somatske bolesti (rak, teška srčana insuficijencija i dr.) i psihičke bolesti i duševna stanja (alkoholizam, depresija, psihoza i dr.). Drugu grupu čine egzogeni motivi, koji mogu biti afektivni (npr. ljubavni ili bračni nesporazumi), ekonomski (gubitak posla, život u siromaštvu) i

moralni (oklevetanost, osramoćenost). Motivi mogu biti pravi i lažni, koji se navode da bi se prikrio pravi motiv. Obično postoji jedan glavni i više sporednih motiva. Suicidogeni motivi uvek su subjektivni. „Nema samoubica bez motivacija, niti postoje samoubistva bez motiva“ (prof. dr. Milovan Milovanović). Faktori rizika za samoubistvo uključuju prethodne pokušaje (što je i najznačajniji faktor rizika), postojanje psihijatrijske bolesti, zloupotrebu psihoaktivnih supstanci, samački život, nezaposlenost i značajne životne stresore. Kod osoba koje su prethodno pokušavale da izvrše samoubistvo, svaki sledeći pokušaj obično bude na način koji sigurnije dovodi do smrtnog ishoda, tj. ima viši indeks letaliteta. Posebno mesto kod izvršenja samoubistva ima upotreba alkohola, bilo kao hronični alkoholizam, bilo kao prisustvo akutne alkoholisanosti u momentu izvršenja samoubistva. Postoji više različitih podela i vrsta samoubistava. Sudskomedicinski, posebno su interesantna kombinovana ili kompleksna samoubistva, kod kojih se samoubistvo izvršava istovremeno na najmanje dva različita načina.

Institut za sudsku medicinu "Milovan Milovanović", Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

ZNAČAJ PROFESORA DR MILOVANA MILOVANOVIĆA U SAVREMENOJ SUICIDOLOGIJI

S. Savić

Izuzetno značajan deo naučnog i stručnog opusa prof. Milovana Milovanovića posvećen je problemu istraživanja samoubistva. Njegove originalne ideje i stavovi u ovoj oblasti prikazani su u monografiji "Samoubistvo", objavljenoj 1929. godine, u kojoj su uporedno prikazani medicinski, sudskomedicinski, psihosocijalni i demografski aspekti samoubistva. Milovanovićeva definicija suicida, kao svesnog i namernog uništenja sopstvenog čovečijeg života, ostala je nepromenjena skoro 90 godina i nalazi se i u aktuelnom studentskom udžbeniku "Sudska medicina", kao i njegovo objašnjenje suicidogeneze kao kompleksnog sadejstva suicidalnih motiva, dispozicije i stimulanasa, te definisanje pojma pokušaja samoubistva i samopovrede. Kao posebno značajnu za savremenu suicidologiju treba istaći ideju o samodestruktivnom ponašanju kao pozivu za pomoć, koji osoba upućuje svojoj okolini. Ova originalna ideja o funkciji "alarma", koju je Milovanović povezao sa samopovredom, dobila je svoje puno priznanje tek pedesetih godina prošlog veka, kada je u suicidologiji opšte prihvaćeno da u genezi samoubistva veliki značaj ima sukob između agresije (autoagresije) i "apel" funkcije. Treba istaći i značaj originalnog Milovanovićevog autopsijsko-anamnestičkog pristupa sudskomedicinskoj dijagnostici samoubistva. Ova metodologija se i danas praktično primenjuje u Institutu

za sudsku medicinu u Beogradu. U svom radu prof. Milovanović problem samoubistva nije usko sagledavao samo sa forenzičkog aspekta, već ga je svestrano analizirao, ukazujući na neophodnost multidisciplinarnog pristupa, kako u suicidološkim studijama, tako i u procesu prevencije samoubistva. Pionirski rad prof. Milovana Milovanovića bio je važna osnova za brojne dalje suicidološke studije, a njegove vizionarske ideje bile su široko prihvaćene i ostale su aktuelne u savremenoj suicidologiji.

MINI SIMPOZIJUM MULTIPLA SKLEROZA KOD DECE I ADOLESCENATA

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Klinika za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu, Beograd

SAVREMENI KONCEPT MULTIPLE SKLEROZE U RAZVOJNOM DOBU

J. Jančić

Jednu od značajnih neuroloških kontroverzi predstavlja dilema da li je pedijatrijska multipla skleroza (PedMS) različita bolest u odnosu na adultnu MS ili je samo kontinuum iste bolesti od dečjeg do adultnog doba. Posebnost PedMS čini veća učestalost egzacerbacija sa boljim oporavkom, česta kognitivna disfunkcija, sporija progresija bolesti, izraženije inflamatorne promene u centralnom nervnom sistemu, multifokalni, akutnom diseminovano encefalomijelitisu sličan početak i redak primarno progresivan tok bolesti. Različiti imunopatološki i biološki mehanizmi, restorativni kapacitet i plasticitet, uslovljavaju drugačije kliničko ispoljavanje sa ranijim dostizanjem onesposobljenosti u odnosu na pacijente kod kojih je bolest počela u odraslom dobu.

PedMS je znatno teže oboljenje u poređenju sa adultnim oblikom. Klinička slika bolesti kod dece je slična adultnoj, ali sa izvesnim specifičnostima: akutni multisistemski početak sa encefalopatijom i česta inicijalna prezentacija simptomima od strane malog mozga i moždanog stabla.

Epileptički napadi se češće javljaju kod bolesnika sa MS u odnosu na opštu populaciju, naročito u PedMS. Rezultati analiza faktora rizika za pojavu epilepsije ukazuju na povezanost kortikalnih/subkortikalnih lezija i epileptičkih napada. Kod PedMS se češće javljaju encefalopatski znaci, posebno kod dece mlađe od 10 godina. Napadi predstavljaju početni simptom oboljenja kod 1/10 dece sa MS i epilepsijom.

Učestalost poremećaja u oblasti kognitivnog funkcionisanja je visoka, karakteriše ih brza deterioracija, ali i sposobnost delimičnog oporavka u dužem vremenskom periodu. Kognitivno narušenje se beleži u oko 30% pacijenata, pre svega u domenima egzekutivnih funkcija, brzini obrade informacija, vizuomotorne integracije i pažnje. Raniji početak bolesti i niži nivo intelektualnog funkcionisanja su prediktivni faktori u nastanku većeg kognitivnog oštećenja. Iz tih razloga se ističe značaj rane kognitivne rehabilitacije i posebnih mera u povećanju kognitivne rezerve kod dece i adolescenata sa MS.

Na polju neuroloških istraživanja, bazičnih i kliničkih, sukobljavaju se mišljenja naučnika otvarajući pitanja i dileme, upućujući na pretpostavku da ove posebnosti izdvajaju PedMS kao različitu bolest u odnosu na MS u adultnom dobu.

Institut za epidemiologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

EPIDEMIOLOŠKE DETERMINANTE MULTIPLE SKLEROZE KOD DECE I ADOLESCENATA

T. Pekmezović

Multipla skleroza (MS) se uobičajeno javlja kod mladih odraslih osoba, između 20 i 30. godine, međutim, kod 2%-11% osoba bolest počinje pre 18 godina, odnosno u populaciji dece i adolescenata. Početak bolesti u ovom životnom dobu, takođe, uzrokuje i fizičku onesposobljenost i kognitivne poremećaje. U tom kontekstu, poznavanje uzrasno-specifičnih stopa incidencije MS je važno u dijagnostičkom pristupu detetu sa akutnim neurološkim simptomima, odnosno povećava verovatnoću praviljanja dijagnoze, a samim tim i početak lečenja.

Registrovane stope incidence MS kod dece i adolescenata široko variraju među različitim zemljama. Do sada je najviša stopa incidencije MS kod dece mlađe od 18 godina registrovana na Sardiniji (2,85/100.000 osoba-godina), a najniža na Islandu (0,45/100.000 osoba-godina). Prema podacima Registra za MS Danske, prosečna godišnja stopa incidencije MS u pedijatrijskom uzrastu iznosila je 0,79/100.000 osoba-godina, u periodu 1977-2015. godine, sa niskim vrednostima do 9. godine kod devojčica i 11. godine kod dečaka i odnosom polova 2,5.

Većina osoba sa početkom MS u pedijatrijskom uzrastu (90%) ima relapsno-remitentnu MS, sekundarno-progresivna forma je retka, a primarno-progresivna MS izuzetno retka.

Genetski i sredinski faktori, uključujući HLA profil, Epstein-Barr virusnu infekciju i nedostatak vitamina D imaju značajnu etiološku ulogu u nastanku pedijatrijske MS. Njihove interakcije su veoma kompleksne i jos uvek nisu sasvim razjašnjene.

Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

IMUNOLOŠKA OSNOVA PEDIJATRIJSKE MULTIPLE SKLEROZE

M. Mostarica Stojković

Iako se klinički tok pedijatrijske multiple skleroze (MS) razlikuje od bolesti kod odraslih, smatra se da su osnovni imunopatogenetski mehanizmi isti. Ključni događaj je infiltracija imunskih ćelija u CNS koja započinje inflamatornu kaskadu i rezultira u demijelinizaciji i neurodegeneraciji. Ipak, postoje imunološke osobenosti pedijatrijske MS.

Manja učestalost pedijatrijske MS nije posledica nezrelosti imunskog sistema (IS) pošto se kritični događaji u razvoju IS kod ljudi odigravaju pre rođenja pa se deca rađaju sposobna da odgovore na patogene i regulišu odgovore na sopstvene i neškodljive strane antigene. Ipak, razvoj IS je dinamičan proces koji se menja tokom života. Rani životni period karakteriše veći broj naivnih limfocita u odnosu na memorijske i relativno visok broj regulatornih T ćelija (Treg). Međutim, kod dece obolele od MS broj naivnih T limfocita je niži, a broj memorijskih viši u odnosu na zdravu decu istog uzrasta i odgovara onom kod odraslih pacijenata, što ukazuje na raniju involuciju timusa. Kod obolele dece je smanjena aktivnost Treg, a povećana produkcija proinflamatornih citokina. Postoji značajna razlika u homeostazi B limfocita u krvi i likvoru obolelih od MS koja zavisi od uzrasta sa dominacijom plazmablasta kod dece.

Kod obolele dece akutna oštećenja aksona u ranim aktivnim lezijama značajno su intenzivnija, a CNS lezije sadrže više makrofaga u poređenju sa odraslim bolesnicima. Analiza proteoma CSF dece obolele od MS sugerise da su primarni autoantigeni molekuli akso-glijalnog aparata, a ne antigeni kompaktnog mijelina (MBP, PLP, OSP). Anti-MOG antitela su retko prisutna u serumu dece obolele od MS i njihov nalaz na početku bolesti ukazuje na mogući razvoj drugih bolesti u okviru stečenog demijelinizacionog sindroma CNS.

Saznanja o imunološkim sličnostima i razlikama između pedijatrijske i MS odraslih bitna su za izbor i primenu novih lekova kod dece.

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

DIJAGNOSTIČKI PRISTUP PEDIJATRIJSKOJ MULTIPLOJ SKLEROZI

Š. Mesaroš

Prema dosadašnjim kriterijumima za potvrđivanje dijagnoze pedijatrijske multiple skleroze (MS) dijagnostički algoritam se razlikovao u odnosu na onaj koji se primenjuje u adultnoj populaciji. Međutim, prema najnovijim dijagnostičkim kriterijumima za odrasle osobe sa MS (Thompon et al, 2018), preporučeno je da se, kod dece starije od 11 godina, u potpunosti mogu primeniti osnovni principi dijagnostičkog postupka kao i adultnoj populaciji s obzirom da 80% pedijatrijske MS ima isti kliničku prezentaciju koja se vidi i kod odraslih kao i da nalaz na magnetnoj rezo-

nanci (MR) mozga ne pokazuje supstancijalne razlike u odnosu na nalaz koji se vidi kod odraslih. Shodno tome, prema ovim kriterijumima, neophodno je da dijagnostički postupak obuhvata integraciju tipičnih kliničkih i parakliničkih pokazatelja koji, na terenu tipične kliničke slike, treba da potvrde diseminaciju u vremenu i prostoru kao i da isključe druge bolesti centralnog nervnog Sistema koje diferencijalno dijagnostički dolaze u obzir. U parakliničke pokazatelje spadaju MR mozga i kičmene moždine kao i pregled likvora.

Kada su u pitanju mlađa deca od 11 godina, verovatnoća da će prvi neurološki događaj imati sliku akutnog diseminovanog encefalomijelitisa je velika, te je i postupak potvrđivanja dijagnoze MS kod ove populacije i dalje drugačiji (Krupp i sar. 2013).

U svakom slučaju, mogućnost MR da demonstrira diseminaciju u vremenu i u prostoru, omogućava veoma brzo postavljanje dijagnoze obe grupe bolesnika što je od esencijalnog značaja za pravovremeno započinjanje imunomodulatorne terapije i menjanja prirodnog toka bolesti koji dovodi do neizlečive bolesti.

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

SAVREMENI TERAPIJSKI ALGORITAM PEDIJATRIJSKE MULTIPLE SKLEROZE

J. Drulović

Prevalencija i incidencija multiple skleroze (MS) koja započinje u pedijatrijskom dobu je u globalnom porastu. Do danas efikasnost terapije koja modifikuje prirodni tok bolesti nije zvanično potvrđena u pedijatrijskoj populaciji MS. Međutim, iako terapijske randomizovane kliničke studije nisu sprovedene u pedijatrijskoj kohorti MS pacijenata, otvorene multicentrične studije su pokazale rezultate koje govore u prilog efikasnosti i bezbednosti primene različitih formulacija interferona beta, glatiramer acetata i natalizumaba u ovoj populaciji, slične onima koji su pokazani u kohortama odraslih. Nekoliko randomizovanih kliničkih studija koje procenjuju efikasnost i bezbednost oralnih terapija koje modifikuju prirodni tok su u toku kod pedijatrijskih MS pacijenata.

Danas je opšte prihvaćeno da pedijatrijska MS ima aktivniji tok bolesti, što bi stoga moglo da ima značajne implikacije na budući tretman pedijatrijskih kohorti, dok aktuelno čekamo rezultate kliničkih studija koje su u toku.

MINI SIMPOZIJUM

NOVINE U DIJAGNOSTICI I LEČENJU GLAUKOMA

Fakultet za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju, Univerzitet u Beogradu

GLAUKOM KAO NEURODEGENERATIVNA BOLEST

D. Pavlović

Demencije su bolesti koje dovode do stečenog pada intelektualne aktivnosti sa zahvaćenošću bar dve više kortikalne funkcije, praćene izmenama svakodnevnih aktivnosti i bihevioralnim i psihološkim simptomima. Preko 200 bolesti može kao posledicu da ima demenciju. Najčešće su progresivne degenerativne demencije tipa Alchajmerove bolesti, demencije sa levijevim telima i fronto-temporalne demencije i potom vaskulne demencije. Odnos etiološkog udela sredinskih i naslednih faktora je prosečno 70% prema 30%, ali se stvarni udeo u individualnim slučajevima jako razlikuje. Kako za sada nasledne faktore ne možemo da menjamo, dejstvo je usmereno na lečive faktore rizika za nastajanje demencije i lečenje/ublažavanje posledica. Osnovni patološki supstrat demencija je funkcionalno i anatomsko propadanje sinapsi i neurona sa posledičnim gubitkom funkcije kada se pređe mogućnost kompenzacije.

Glaukom predstavlja grupu bolesti oka koje su, kao i većina degenerativnih demencija spore, hronične bolesti koje dovode do propadanja vlakana očnog živca i gubitka njegove funkcije. Glavni uzrok glaukoma je zapuštenost odvodnih kanala sa posledičnim zadržavanjem tečnosti u oku. Ovde vidimo paralelu sa normotenzivnim hidrocefalusom mozga, koji je poremećaj resorpcije cerebrospinalne tečnosti sa pritiskom na strukture mozga i demencijom.

Kao i degenerativne demencije, glaukom nastaje postepeno (glaukom otvorenog ugla) i u početku nema uočljivih promena funkcije, a u nekim slučajevima vid propada i kada je očni pritisak normalizovan, što govori za dejstvo drugih faktora (glaukom bez pritiska). Takođe su i mnogi faktori rizika zajednički za glaukom i demencije : starije životno doba, šećerna bolest, arterioloskleroza itd.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Klinika za očne bolesti KCS

SAVREMENA DIJAGNOSTIKA GLAUKOMA

M. Božić

Tradicionalno, dijagnostiku glaukoma vezujemo za merenje intraokularnog pritiska, pregled papile vidnog živca, gonioskopiju i pregled vidnog polja. Revolucija u dijagnostici glaukoma zabeležena je pre oko dvadeset godina, kada smo dobili metode za preciznu procenu i praćenje

stanja na papili vidnog živca (Hajdelberg retinalnu tomografiju i Optičku koherentnu tomografiju), ali tek poslednjih desetak godina ova oblast beleži vrtoglavi uspon, pa su nam sada na raspolaganju : Optička koherentna tomografija sa angiografijom (koja može pokazati prve promene u vidnom živcu, u preperimetrijskom stadijumu), Patern elektroretinogram (PERG, za koji se pokazalo da može u najranijim stadijumima ukazati na normotenzivni glaukom), Eyecatcher vidno polje (jednostavnije za korišćenje od klasičnih kompjuterizovanih vidnih polja), Moorfields motion displacement test (funkcionalna dijagnostika proistekla iz klasičnog kompjuterizovanog vidnog polja), metode za određivanje histereze rožnjače (što je histereza viša, manji je rizik za progresiju glaukoma, niža histereza udružena je sa bržim gubitkom sloja nervnih vlakana retine kod glaukoma), metode za procenu retrobularnog protoka krvi... Sem pomoći u što ranijem postavljanju dijagnoze glaukoma, što znači i ranije uključivanje odgovarajuće terapije, a samim tim i bolji uspeh u lečenju ove bolesti, podaci dobijeni OCT angiografijom, PERG i određivanje histereze rožnjače obećavaju bolji uvid u patologiju koja može ukazivati na veću podložnost ili ranu progresiju glaukoma. Sve ove metode približavaju glaukomatologe njihovom jedinom cilju – što dužem održanju kvalitetnog vida osoba obolelih od glaukoma.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Klinika za očne bolesti KCS

NOVINE U MEDIKAMENTNOJ TERAPIJI GLAUKOMA

V. Marić

Glaukom je hronična, progresivna optička neuropatija koja dovodi do slepila ukoliko se na vreme ne dijagnostikuje ili se nepravilno leči. Cilj lečenja glaukoma je usporavanje progresije bolesti pomoću snižavanja intraokularnog pritiska i sprečavanje gubitka vida, odnosno poboljšavanje kvaliteta života pacijenta, uz održive troškove lečenja. Snižavanje intraokularnog pritiska je trenutno jedino dokazano lečenje koje usporava progresiju oboljenja.

U lečenju glaukoma glavni oslonac predstavljaju kapi. Savremeni pristup lečenja podrazumeva individualizovanu terapiju pacijenata sa glaukomom. Prema smernicama Evropskog glaukomatološkog udruženja, prva linija terapije se sastoji od jednog leka (monoterapije) iz grupe lekova: beta-blokatora, analoga prostaglandina, inhibitora karboanhidraze, alfa agonista i holinergetika. Analogi prostaglandina su odobreni kao prva linija terapije. Međutim,

monoterapija često ne uspeva da kontroliše intraokularni pritisak u toku naredne 2 godine. U određenim slučajevima, ukoliko postoji uznapredovali glaukom i/ili vrlo visoke vrednosti intraokularnog pritiska, prepisuje se fiksna terapija. Fiksne kombinacije imaju svoje prednosti kao što su smanjenje broja „bočica kapi“, broja kapi po danu, redukcija konzervansa i bolja komplijansa. Takođe, fiksna kombinacija kada je na raspolaganju i kada je indikovana treba da je u prednosti u odnosu na istovremenu primenu dva leka. Prilikom izbora terapije treba voditi računa kako o sistemskim tako i o oftalmološkim neželjnim dejstvima. U današnje vreme kod primene većeg broja kapi za glaukom, dolazi do problema na prednjem segmentu oka kao posledica prisustva konzervansa u kapima. Nova strategija u lečenju glaukoma je strategija neuroprotekcije, koju primenjujemo uz medikamentozni, laser ili hirurški način snižavanja intraokularnog pritiska. Jedan od preparata sa dokazanim funkcionalnim efektima kod glaukoma je citikolin, koji se koristi i u lečenju nekih neurodegenerativnih oboljenja (Parkinsonova bolest, Alchajmerova bolest...)

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Klinika za očne bolesti KCS

HIRURŠKI PRISTUPI LEČENJU GLAUKOMA

I. Marjanović

Hirurgija glaukoma napreduje sa tehnološkim napretkom oftalmohirurgije i svake godine se pojavljuju nove varijacije postojećih procedura ali je princip delovanja i mesto na koje se deluje u oku nepromenjen.

Osnovna podela operacija glaukoma je na procedure koje poboljšavaju oticanje očne vodice iz oka i procedure koje smanjuju produkciju iste.

Filtrirajuće procedure povećavaju oticanje očne vodice iz oka i mogu se podeliti na penetrantne i nepenetrantne, prema tome da li se ulazi (penetrira) u prednju očnu komoru ili ne.

Penetrirajuće su dalje podeljene na filtrirajuće procedure delimične debljine i procedure čitave debljine sklere.

Pri nepenetrantnoj filtrirajućoj hirurgiji ne penetrira se u prednju komoru očne jabučice. Postoje dve vrste ove hirurgije: sa formiranjem bleba i viskokanalostomija.

Procedure sa formiranjem bleba su ab externo trabekulektomija i duboka sklerektoomija.

Tube-shunt hirurgija ili drenažni implant, uključuju postavljanje veštačke valvule, da bi se povećalo oticanje očne vodice iz prednje komore oka. Implant se može postaviti i u vitrealni prostor. Kanaloplastika je nepenetrantna procedura, koja zahteva mikrokater.

Minimally Invasive Glaucoma Surgery ili MIGS je termin koji obuhvata izvestan broj implanata i tehnika koje podrazumevju minimalnu traumu, pristup uglavnom ab interno (uz intaktnost konjunktive), visoku bezbednost, manji procenat komplikacija, brz oporavak i veću mogućnost kombinovanja sa hirurzijom katarakte.

MIGS procedure čine raznoliku grupu intervencija koje deluju tako što: zaobilaze (*ByPass*) otpor u trabekularnoj mreži pomoću stentova ugrađenih u Šlemov kanal (*iStent, Hydrus*), drenažom u suprahoroidalni prostor (*CyPass, iStent Supra*) ili isecanjem dela same trabekularne mreže (*Trabectom*).

Ciklodestruktivne procedure koje uništavaju cilijarne nastavke i na taj način snižavaju intraokularni pritisak su: Krio sondom-ciklokrioanemizacija, endo cyclo-diode direktno uništavaju cilijarne, endociklofotokagulacija i mikropulsna ciklofotokoagulacija. Kod određenih vrsta glaukoma i sama hirurgija katarakte može biti antiglaukomna hirurgija.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Klinika za očne bolesti KCS

ZAŠTO JE POVRŠINA OKA ZNAČAJNA ZA USPEH TERAPIJE GLAUKOMA?

M. Stojković

Ciljevi lečenja glaukoma su smanjivanje intraokularnog pritiska i očuvanje vida. Topikalne hipotenzivne kapi su standardni oblik terapije glaukoma, koji je često udružen sa nekim simptomima toksičnosti, okularne upale, alegije i bolesti očne površine. Bolest površine oka je multifaktorijski oboljenje površine oka koje rezultuje simptomima diskomfora, smetnjama vida i nestabilnošću suznog filma sa potencijalnim oštećenjem površine oka. Prevalenca bolesti očne površine povećava se sa starošću i najčešće je dodatno pogoršana upotrebom kapi sa konzervansima. Bolest površine oka može ozbiljno narušiti funkcionisanje osobe obolele od glaukoma i ugroziti uspeh konzervativne antiglaukomne terapije, jer su faktori zavisni od saradnje pacijenta, kao što su adherenca, komplijansa i perzistencija vrlo važni u terapiji glaukoma.

Sa druge strane, u slučaju da je indikovano operativno lečenje glaukoma, zdravlje vežnjače je od esencijalne važnosti. Na uspeh operativnog lečenja glaukoma u značajnoj meri utiče broj pehanrastih ćelija vežnjače i njena eventualna ožiljna izmenjenost. Ovde se još jednom mora istaći važnost individualizovanog pristupa lečenju glaukoma. Izbor terapijskog režima koji nije u suprotnosti sa blagostanjem pacijenta ili smanjenjem njegove motivacije za lečenje i kvaliteta života, značajno će poboljšati uspeh lečenja.

MINI SIMPOZIJUM

MULTIDISCIPLINARNI PRISTUP U DIJAGNOSTICI I LEČENJU DUKTALNOG KARCINOMA PANKREASA

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

SAVREMENA RADIOLOŠKA EVALUACIJA KARCINOMA PANKREASA I REEVALUACIJA POSLE HEMO(RADIO)TERAPIJE U SKLADU SA NOVOM TNM KLASIFIKACIJOM

A. Đurić Stefanović

Prikazom nove, aktuelne TNM klasifikacije adenokarcinoma pankreasa (8. izdanje, 2017. godine), naglasiceemo i razlike u odnosu na prethodno 7. izdanje TNM klasifikacije, koja je bila u upotrebi od 2010-2017. godine, sa primerima radioloških prikaza kompjuterizovanom tomografijom (CT) i magnetnom rezonancom (MR) spektra različitih T (1-4) i N (0-3) stadijuma i uporednom interpretacijom nalaza po prethodnoj i akuelnoj verziji TNM klasifikacije adenokarcinoma pankreasa.

Najznačajnije izmene u aktuelnoj TNM klasifikaciji adenokarcinoma pankreasa odnose se na veličinu tumora (izraženu preko maksimalnog dijametra), na osnovu kojih je došlo do promene definisanja T1 i T2 stadijuma, kao i broja metastatski izmenjenih regionalnih limfnih čvorova, na osnovu čega se sada definiše N stadijum (N1 i N2). Bice prikazana i aktuelna saznanja i trendovi u radiološkoj proceni odgovora adenokarcinoma pankreasa na neoadjuvantnu hemo(radio)terapiju primenom konvencionalnih i funkcionalnih modaliteta CT i MR.

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

MOGUĆNOSTI MDCT MODALITETA POSLEDNJE GENERACIJE U ANALIZI PERINEURALNE INVAZIJE KOD ADENOKARCINOMA PANKREASA

A.M. Ivanović

Perineuralna invazija je jedan od mehanizama lokalnog širenja pankreasnog adenokarcinoma. Perineuralna invazija (PNI) je infiltrativni neurotropni rast duž nervnih vlakana, sa kompleksnim celularnim biomehanizmom nastajanja i širenja. Mnoštvo nervnih vlakana oko pankreasa i kompleksna molekularna biomehanika favorizuju ranu PNI. Dokazana je na histološkom i biomolekularnom nivou kod 65 do 95% svih adenocarcinoma pankreasa. PNI favorizuje lošu prognozu, smanjuje preživljavanje kod pacijenata sa duktalnim adenokarcinomom pankreasa. Značajni je uzročnik pozitivne hirurške margine kod

operisanih pacijenata, pa samim tim povećava izgleda za rekurentnost u ranom postoperativnom toku. Poseban kuriozitet vezan za PNI je mogućnost pojave u ranijim stadijumima (tumori manji od dva centimetra). Postoje četiri prediktivna puta perineuralne invazije, kada je reč o duktalnom karcinomu pankreasa. To su: 1. prednji (ventralni) put, 2. zadnji (dorzalni) put, 3. mezenterični put i 4. jejunalni put. Kompjuter tomografska angiografija je primarni modalitet za procenu perineuralne invazije, zato što: PNI prati prediktivne puteve neurovaskularnih peteljki; nepohodne su high-res 3D VR slike da bi se PNI prikazala u formi konfluentnih linearnih, pločastih, ovoidnih homogenih ili mrežastih polja niže atenuacije, prezentovana duž prediktivnih puteva. Prednji put ide preko gastroduodenalne arterije i hepaticne arterije do desnog celijačnog gangliona. Karakterističan je za tumore glave pankreasa, anteriorne lokacije. Zadnji put vodi posteriorno (dorzalno) ukršta zadnji zid portne vene i gornje mezenterične vene do celijačnog gangliona. Karakterističan za tumore glave pankreasa, posteriorne lokalizacije. Mezenterični put ide do mesenteričnog gangliona preko posteroinferiorne pankreatikoduodenalne arterije (PIPDA). To je karakterističan put za karcinome uncinatnog nastavka. Jejunalni put, slično PPCII, zahvaćena je PIPDA ali je ekstenzija kaudalna, sa infiltracijom radiksa mezenterijuma. 3D VR na CTA je ključ za prikaz sitnih peripankreatičnih krvnih sudova a samim tim i perineuralne invazije.

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

NOVINE U DIJAGNOSTIČKIM BIPSIJAMA KARCINOMA PANKREASA

D. Mašulović

Kod nekih bolesnika, diferenciranje tumorskih pankreasnih masa pomoću različitih modalitetima radiološkog imidžinga i laboratorijskih analiza može biti veoma teško. U takvim slučajevima biopsija se nameće kao potreba. Ranije su se biopsije izvodile isključivo hirurškim putem. Poslednjih decenija, enorman tehničko tehnološki napredak modaliteta radiološkog imidžinga uslovio je da ovaj modalitet zbog svoje invazivnosti bude poslednji izbor. Danas je opredeljujuće uzimanje uzorka pri ultrazvučnom i CT navođenju kao i endoskopska ultrazvučna (EUS) biopsija.

Biopsija pod kontrolom ultrazvuka iskusnom operateru predstavlja idealnu tehniku. Brza je, ekonomična, omogućuje vizualizaciju puta igle u realnom vremenu i nema

zračenja. No, zbog dubokog položaja pankreasa i njegove moguće prekrivenosti crevnim vijugama lezija nije uvek valjano vizualizovana pa ova procedura može biti tehnički vrlo izazovna.

CT navođenje omogućuje pouzdanije planiranje puta biopsije, sa preciznijim lokalizovanjem vrha igle i neizostavnim izbegavanjem povređivanja susednih vaskularnih i crevnih struktura. Pri tome moramo voditi računa da nivo zračenja bude razuman.

Iglena biopsija (FNA) je korisna tehnika za potvrđivanje maligniteta, ali zahteva za citologiju osposobljenog patologa. Core biopsija omogućava dobijanje boljeg uzorka i dalje diferenciranje lezije.

Podaci iz literature, kao i naša ne mala iskustva ukazuju na visoku tačnost perkutanih biopsija pankreasa izvedenih pod kontrolom UZ ili CT, kao i nisku stopu komplikacija pa se sasvim sigurno može reći da one predstavljaju veoma pouzdane metode za dijagnostiku pankreasnih tumorskih lezija.

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

SAVREMENI STANDARDI PATOHIŠTOLOŠKE DIJAGNOSTIKE PANKREASNOG ADENOKARCINOMA

M. Micev

Pankreasni duktalni adenokarcinom (PDAC) je najčešći i klinički najznačajniji karcinom pankreasa, limitiranih terapijskih mogućnosti i velike smrtnosti. PDAC 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 PDAC 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 (BilIN 1-3). Njihova genetska osnova je veoma slična, pri čemu su *KRAS* mutacije prisutne već u nisko-stepenim lezijama (PanIN1-2, BilIN1-2), 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* 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, PDAC 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 PDAC. Atipična ravna lezija (AFL) koja se javlja u poljima acinarne-duktalne 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 PDAC 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-stimulisanom pankreasnom soku pacijenata u dve trećine IPMN i u nekim PanIN ili PDAC, posebno u familijarnim slučajevima. Ispitivanje genetike u familijarnim slučajevima je značajno jer je PDAC u oko 10% hereditaran sa 80% penetrantnosti i javlja se kod sindroma hereditarnih tumorskih predispozicija, sindroma asociranih 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 hijaluro-na fibrozne strome PDAC.

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

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

TRETMAN GRANIČNO RESEKTABILNIH ADENOKARCINOMA PANKREASA

N. Grubor

Hirurška resekcija jedina je lekovita opcija za karcinom pankreasa, ali samo 10-20% pacijenata ima jasno resektabilan tumor, dok 30-40% ima lokalno uznapredovalu bolest koja se često smatra "neresektabilnom" zbog uklju-

čivanja velikih krvnih sudova. Preostalih 50-60% ima metastatsku bolest. Tokom proteklih godina, koncept granično resektabilnog karcinoma pankreasa (GRPC) značajno je evoluirao kako bi uspeo da obuhvati oko 30% pacijenata sa tumorima koji uključuju infiltraciju vene porte (VP), gornje mezenterične vene (VMS), pa čak i infiltraciju gornje mezenterične arterije (AMS) gde je hirurška resekcija tehnički izvodljiva. Tehnička izvodljivost treba da odgovara prihvatljivim perioperativnim i onkološkim standardima, koji se mogu poboljšati sa neoadjuvantnom terapijom. Od presudnog je značaja da se tokom evaluacije obavljaju visokokvalitetni, precizni snimci i prikazi poprečnih preseka koristeći MDCT sa visokom rezolucijom, gde postoji mogućnost multiplanarne rekonstrukcije kako bi precizno procenili odnos između tumora i mezenteričnih krvnih sudova. Pored toga neophodno je da se pacijenti koji utvrđuju međunarodno prihvaćene kriterijume za GRPC razmatraju u multidisciplinarnom okruženju gde se treba razmišljati i o neoadjuvantnoj terapiji. Da li pacijent sa granično resektabilnim tumorom treba da prođe operaciju – kao prvi pristup, a zatim adjuvantne terapije, nasuprot neoadjuvantnom toku kombinovane modalne terapije koja prethodi pokušaju hirurške resekcije trenutno je jedna od najkontroverznijih tema u operaciji pankreasa. Da bi se sveobuhvatno procenio ishod i omogućilo poređenje sa drugim savremenim serijama, neophodan je standardni sistem intraoperativne evaluacije i vaskularne resekcije. Takođe je od velikog značaja da se standardizuje analiza i histopatološka procena resekovanih primeraka da bi se omogućilo tačno definisanje kurativnih resekcija u tehnički veoma izazovnoj grupi GRPC. Dugoročni ishodi pacijenata sa venskim angažovanjem mogu se proceniti na osnovu promene kalibra portne vene i VMS kao i dužine ove promene korištenjem Ishikava klasifikacije.

MINI SIMPOZIJUM

NEALKOHOLNA I ALKOHOLNA MASNA BOLEST JETRE U SVETLU NOVIH NAUČNIH SAZNANJA

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

NEALKOHOLNA MASNA BOLEST JETRE – NOVINE U ETIOPATOGENEZI

T. Radosavljević

Nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD) obuhvata širok spektar bolesti jetre, od inicijalne steatoze do steatohepatitisa (NASH), koji može dalje da progredira do fibroze i ciroze jetre, uz mogućnost razvoja hepatocelularnog karcinoma. U razvijenom delu sveta i zemljama u tranziciji NAFLD predstavlja rastući globalni zdravstveni problem, koji je usko povezan sa pandemijom gojaznosti i nastankom metaboličkog sindroma (MS). U tom smislu, NAFLD, kao hepatska manifestacija MS, udružena je sa razvojem gojaznosti, hipertenzije, dislipidemije, insulinske rezistencije (IR) i dijabetesa melitusa tip 2. U okviru savremenog pristupa ovoj bolesti, najšire prihvaćena je *hipoteza dva udara*. U prvom udaru, usled IR povećava se lipolitička aktivnost masnog tkiva. Na taj način se povećava transport slobodnih masnih kiselina u jetru (palmitinske, stearinske, oleinske, linoleinske, arahidonske kiseline, i dr.), kojeg prati *de novo* lipogeneza, dovodeći do akumulacije triglicerida u hepatocitima. U drugom udaru, oksidativno-nitrozativni stres, lipotoksičnost i prekomerna produkcija proinflamacijskih citokina dovode do progresije steatoze u NASH i fibrozu, pri čemu citohrom P450 2E1 (CYP2E1), povećana aktivnost NADPH oksidaze u Kupferovim i drugim inflamatornim ćelijama, ciklooksigenazni i lipooksigenazni putevi, kao i mitohondrijska disfunkcija i porast koncentracije gvožđa u hepatocitima predstavljaju glavne izvore slobodnih radikala. S obzirom da hipoteza dva udara ne objašnjava sve molekulske i metaboličke promene koje nastaju u toku NAFLD, u poslednje vreme se patogeneza ove bolesti sve više sagledava kroz prizmu *hipoteze višestrukih udara*. Naime, ova hipoteza se zasniva na višestrukim udarima koji deluju zajedno kod genetski predisponiranih osoba (IR, adipokini /leptin, insulin, apelin, rezistin, visfatin, i dr./, proinflamatorni citokini /interleukin-6, interferon- γ , i dr./, nutritivni faktori, uticaj crevne mikroflore, kao i genetski i epigenetski faktori). Dosadašnja eksperimentalna i klinička istraživanja ukazala su na značajnu ulogu endokanabinoidnog sistema (ECS) u razvoju NAFLD. U gojaznih osoba i osoba obolelih od NAFLD i MS uočena je povećana aktivnost ECS. Međutim, precizni molekularni mehanizmi koji do toga dovode još uvek nisu u potpunosti razjašnjeni. Ostaje nada da će buduća eksperimentalna i klinička istraživanja uloge ne-

uroendokrinoinflamatorne osovine u energetskim metaboličkim procesima, koja su od značaja za nastanak, razvoj i progresiju NAFLD, doprineti da lekari praktičari na efikasniji način pristupe prevenciji i terapiji ove bolesti, a istraživači dobiju nove ideje za njeno konačno rešavanje.

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

UTICAJ ENDOKANABINOIDNOG SISTEMA NA RAZVOJ METABOLIČKOG SINDROMA

D. Vučević

Metabolički sindrom (MS) predstavlja udruženu pojavu intolerancije glukoze, arterijske hipertenzije, dislipidemije, visceralnog tipa gojaznosti, kao i postojanje drugih kardiometaboličkih poremećaja koji imaju pandemijski karakter i predstavljaju vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta u svetu. MS je prisutan kod približno svake četvrte odrasle osobe i ujedno predstavlja faktor rizika za nastanak bolesti srca i krvnih sudova i nealkoholne masne bolesti jetre (NAFLD, engl. *nonalcoholic fatty liver disease*). Štaviše, NAFLD kao hepatska manifestacija MS i najčešća hronična bolest jetre se ubraja u nezavisne faktore rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja.

Dosadašnja naučna istraživanja su ukazala na značajnu ulogu endokanabinoidnog sistema (ES) u razvoju MS. ES je kompleksan fiziološki sistem koji se sastoji iz kanabinoidnih receptora (CB1 i CB2), endokanabinoida i enzima uključenih u sintezu i razgradnju endokanabinoida. Kanabinoidi su hemijski veoma različite supstance, koje aktiviraju kanabinoidne receptore, uključujući fitokanabinoidne (nalaze se u biljkama poput marihuane /*cannabis sativa*/), endokanabinoidne (koji nastaju u organizmu), kao i sintetičke kanabinoidne, tj. kanabinomimetike (psihoaktivna jedinjenja dobijena hemijskim putem u laboratoriji).

Endokanabinoidi su lipofilni endogeni ligandi kanabinoidnih receptora, čiji su prekursori estri, etri i amidi arahidonske kiseline i drugih dugolančanih polinezasićenih masnih kiselina. U širem smislu, oni su neuromodulatori i imunomodulatori uključeni u regulaciju apetita, kontrolu srčane frekvencije, nastanak bola, muke i povraćanja, kao i odvijanje kognitivnih, endokrinih, inflamacijskih i imunskih procesa.

ES predstavlja retrogradni signalni sistem, koji u nervnom sistemu i perifernim tkivima inhibira oslobađanje neurotransmitera iz presinaptičkih neurona. Endokana-

binoidi se sintetišu u postsinaptičkom završetku, odakle se potom oslobađaju i deluju na presinaptičku membranu posredstvom CB1 i CB2 receptora (transmembranski receptori vezani za G-proteine). Do sada najbolje proučeni endokanabinoidi su N-arahidonoiletanolamid (AEA), koji se još naziva anandamid, i 2-arahidonoilglicerol (2-AG). Osim toga, otkriveni su i drugi ligandi kanabinoidnih receptora, kao što su noladin etar, virodamin i N-arahidonoildopamin (NADA).

CB1 receptori identifikovani su u tkivima koja su od posebnog značaja za regulaciju energetske homeostaze (strukture centralnog nervnog sistema, jetra, masno tkivo, skeletni mišići, gastrointestinalni trakt i endokrini pankreas). Aktivacija ovih receptora inhibira oslobađanje neurotransmitera (dopamina, glutamata i acetilholina). CB2 receptori učestvuju u imunomodulaciji i uglavnom su zastupljeni u imunskom sistemu.

Ekspresija CB1 receptora u velikoj meri zavisi od nutritivnog statusa. Tako, u gojaznih osoba i osoba obolelih od NAFLD i MS uočena je povećana aktivnost ES. Takođe je poznato da se metabolizam masnih kiselina i modulacija inflamacijskog procesa u jetri odvija pod uplivom ES. Međutim, precizni molekularni mehanizmi koji do toga dovede još uvek nisu u potpunosti razjašnjeni.

Eksperimentalna istraživanja su pokazala da dijeta bogata mastima izaziva strukturne, funkcijske i metaboličke promene u jetri miševa, koje su slične manifestacijama NAFLD i MS u ljudi (porast nivoa oksidativnog i nitroaktivnog stresa u hepatocitima, razvoj dislipidemije, hepatičke steatoze, inflamacije i fibroze). Poznato je, takođe, da blokada CB1 kanabinoidnih receptora ublažava navedene strukturne i funkcijske promene, poboljšava metabolički profil u NAFLD izazvanoj dijetom bogatom mastima i može se koristiti kao potencijalno hepatoprotektivno i terapijsko sredstvo u NAFLD. Slično tome, rezultati eksperimentalnih istraživanja ishemijske miokarda ukazuju na protektivnu ulogu endokanabinoida. Pored toga, razmatra se i potencijalna primena kanabinoida kao novih antihipertenzivnih supstanci.

*Institut za patološku fiziologiju "Ljubodrag Buba Mihailović",
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

SAVREMENI KONCEPT PATOGENEZE ALKOHOLNE BOLESTI JETRE

D. Mladenović

Alkoholna bolest jetre (ABJ) predstavlja grupu entiteta koji nastaju usled hroničnog unosa alkohola i ispoljava se u tri osnovna oblika: alkoholna masna jetra (steatoza), alkoholni hepatitis i alkoholna ciroza jetre. Iako je glavni mehanizam nastanka alkoholne steatoze inhibicija beta oksidacije masnih kiselina, dodatni mehanizmi uključuju

ju povećanu lipolizu u masnom tkivu, stimulaciju sinteze masnih kiselina u jetri usled povećane ekspresije proteina koji se vezuje za sterolski regulatorni element 1c (*engl.* sterol regulatory element-binding protein 1c, SREBP-1c) i Egr-1, inhibiciju transporta lipoproteina veoma male gustine iz jetre zbog oksidativne modifikacije apoB100, kao i stimulaciju sinteze triacilglicerola u jetri. Steatoza može da progredira u alkoholni hepatitis, a u progresiju steatoze je uključena složena interakcija između acetaldehida, oksidativnog stresa, translokacije bakterija iz lumena creva u portnu cirkulaciju, kao i prekopčavanja Kupferovih ćelija iz M2 u M1 fenotip i aktivacije inflamazoma. Acetaldehid sa malondialdehidom, produktom lipidne peroksidacije, i proteinima može da formira konjugate, koji indukuju imunski odgovor u jetri. Kupferove ćelije oslobađaju brojne citokine i hemokine, koji izazivaju infiltraciju jetre makrofagima, neutrofilima, NK ćelijama i NK-T ćelijama i na ovaj način se dodatno amplifikuje zapaljenjski odgovor. Ćelije koje infiltrišu jetru (dominantno makrofagi) oslobađaju brojne faktore rasta, koji u interakciji sa slobodnim radikalima aktiviraju hepatične zvezdaste ćelije i uzrokuju njihovu transdiferencijaciju u ćelije slične miofibroblastima. Aktivirane zvezdaste ćelije eksprimiraju alfa aktin glatkih mišića, sintetišu kolagen tipa I i druge komponente ekstracelularnog matriksa, kao i citokine, hemokine i faktore rasta, koji autokrinim dejstvom pospešuju dodatnu aktivaciju zvezdastih ćelija. Na ovaj način razvija se ciroza jetre, koja može da progredira u hepatocelularni karcinom. Novije studije sugerišu mogući uticaj galektina-3, lektina koji se vezuje za β -galaktozide, u progresiji inflamacije i fibroze u ABJ.

*Institut za patološku fiziologiju "Ljubodrag Buba Mihailović",
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

ZNAČAJ ANTIOKSIDANASA U INFLAMACIJI, APOPTOZI I AUTOFAGIJI U NEALKOHOLNOJ MASNOJ BOLESTI JETRE

M. Vesković

Nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD; *engl.* *nonalcoholic fatty liver disease*) predstavlja hepatičnu manifestaciju metaboličkog sindroma i smatra se najčešćim hroničnim oboljenjem jetre. Kako je oksidativni stres jedan od glavnih mehanizama koji doprinosi progresiji steatoze u steatohepatitis i teže oblike oštećenja jetre, primena antioksidansa potencijalno može imati povoljne efekte u prevenciji i terapiji NAFLD.

U ovoj studiji su ispitivani efekti betaina na oksidativni stres, inflamaciju, apoptozu i autofagiju u jetri miševa sa NAFLD izazvanoj dijetom deficijentnom u metioninu i holinu (MCD). Mužjaci miševa C57BL/6 (n=28) su bili po-

deljeni u četiri grupe: 1. Kontrola – životinje na standardnoj dijeti; 2. BET – životinje na standardnoj dijeti tretirane betainom (1,5% rastvor u vodi za piće); 3. MCD – životinje na MCD dijeti i 4. MCD+BET – životinje na MCD dijeti uz suplementaciju betainom tokom šest nedelja. Betain je ublažio porast aktivnosti transaminaza u serumu i ujedno doveo do sniženja nivoa lipoproteina male gustine. U MCD+BET grupi steatoza i infiltracija zapaljenskim ćelijama je bila značajno snižena u odnosu na MCD grupu. MCD dijeta je dovela do izražene lipidne peroksidacije, dok je betain značajno poboljšao antioksidativnu zaštitu u jetri povećavajući sadržaj glutaciona i aktivnost superoksid dizmutaze, katalaze, glutation peroksidaze i paroksonaze. Betain je smanjio ekspresiju gena za proinflamatorne citokine, faktor tumorske nekroze i interleukin (IL) – 6. Proapoptotski medijator Bax je takođe bio značajno snižen u jetri miševa u MCD+BET grupi, dok su antiapoptotski medijator Bcl-2 i antiinflamatorni IL-10 bili povećani. Ekspresija gena za aktivatore autofagije Beclin 1, Atg4, Atg5 i Atg7 je bila značajno povećana u jetri miševa na MCD dijeti koji su bili tretirani betainom u odnosu na MCD grupu. Takođe, analizom ultrastrukture tkiva jetre uočeno je prisustvo većeg broja autofagozoma. Pored toga, betain je uzrokovao povećanu fosforilaciju mTOR i njegovog aktivatora Akt.

Betain uzrokuje smanjenje oksidativnog stresa, inflamacije i apoptoze i povećanju autofagije preko Akt/mTOR signalnog puta.

*Institut za patološku fiziologiju "Ljubodrag Buba Mihailović",
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

PERIFERNI EFEKTI BLOKADE KANABINOIDNIH CB1 RECEPTORA U NEALKOHOLNOJ MASNOJ BOLESTI JETRE

B. Jorgačević

Dosadašnja eksperimentalna i klinička istraživanja ukazala su na značajnu ulogu endokanabinoidnog sistema (ES) u razvoju nealkoholne masne bolesti jetre (NAFLD). U cilju utvrđivanja uloge ES u razvoju NAFLD korišćen je CB1 antagonist (rimonabant). NAFLD je izazvana na mužjacima miševa C57BL/6 soja primenom dijetete bogate mastima (engl. *High Fat Diet* /HFD/). Pre samog eksperimenta životinje (n=40) su hranjene kontrolnom dijetom. Nakon 8 nedelja podeljene su na sledeće grupe: 1. kontrolna grupa hranjena kontrolnom dijetom u toku 20 nedelja (C; n=10); 2. grupa hranjena HFD od devete do dvadesete nedelje (HF; n=10); 3. grupa hranjena kontrolnom dijetom u toku 20 nedelja i tretirana rimonabantom (R; n=10); 4. grupa hranjena HFD od devete do dvadesete nedelje i tretirana rimonabantom (HFR; n=10). Dnevne doze rimonabanta (10 mg/kg) bile su administrirane orogastričnom

sondom svakodnevno u toku poslednje dve nedelje. Nakon dvadesete nedelje životinje su bile žrtvovane. U krvi je određena aktivnosti ALT i AST, lipidni status, glikemija i insulinemija. Uzorci jetre korišćeni su za patohistološku verifikaciju NAFLD, određivanje profila masnih kiselina, koncentracije Zn, Cu, Mn i Fe, kao i za određivanje parametara oksidativnog/nitrozativnog stresa (MDA i NOx) i antioksidativne zaštite (GSH, MnSOD, Cu/ZnSOD) spektrofotometrijski. Supkutano i visceralno masno (SMT i VMT) tkivo je korišćeno za određivanje adipokina (apelin, leptin, visfatin i rezistin), proinflamatornih citokina (IL-6, IFN- γ) ELISA metodom. Naši rezultati ukazuju na prooksidantni efekat endokanabinoida, što je i potvrđeno smanjenjem lipidne peroksidacije u HFR i R grupi. Primena rimonabanta dovela je do smanjenja glikemije, insulinemije i HOMA indeksa, što ukazuje da endokanabinoidi preko CB1 receptora vrše negativnu modulaciju insulin-zavisnog preuzimanja glukoze. Osim toga, blokada CB1 receptora dovela je do normalizacije profila adipokina u SMT i VMT, kao i smanjenja produkcije proinflamatornih citokina, kako u jetri, tako i u masnom tkivu. Takođe, rimonabant je doveo do značajnog smanjenja inflamacije u jetri, poboljšavajući patohistološke promene i smanjujući koncentraciju IL-6 i IFN- γ . Naši rezultati ukazuju na potencijalnu korist blokade CB1 receptora u tretmanu HFD-indukovane NAFLD i to usled modulacije insulinske senzitivnosti, serumskog lipidnog profila, profila masnih kiselina u jetri, kao i smanjenje oksidativnog/nitrozativnog stresa i poboljšanje histoloških promena u jetri.

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

SAVREMENI DIJAGNOSTIČKI PRISTUP NEALKOHOLNOJ MASNOJ BOLESTI JETRE

R. Ješić Vukičević

U dijagnostici nealkoholne masne bolesti jetre (NAFLD) pored biopsije jetre koja predstavlja i dalje predstavlja "zlatni standard" za postavljanje dijagnoze NAFLD, koriste se i brojne neinvazivne metode. U neinvazivne metode za procenu stepena hronične bolesti jetre koriste se biomarkeri plazme za procenu statohepatitisa i fibroze (C reaktivni protein: nezavisni faktor rizika za progresiju NAFLD, pentraksin 3 i TNF α : faktori rizika za progresiju NAFLD, IL-6: ukazuje na inflamatornu aktivnost i stepen fibroze, citokeratin 18: marker hepatične apoptoze, endotelin-1: medijator fibroze, adiponektin: snižen u NASH-u, biomarkeri oksidativnog stresa /SOD, GLP, GSH, MDA i dr./, kao i određivanje hijaluronske kiseline). U cilju dijagnostike različitih kliničkih oblika NAFLD (steatoza, steatohepatitis i fibroza sa cirozom) koriste se sledeći testovi.

Neinvazivni testovi za procenu steatoze mogu se podeliti u tri grupe: 1. Ispitivanje nakupljanja masti u NAFLD/“NAFLD liver fat score”/ uključuje: testove za dijabetes melitus /DM/, koncentracija insulina u serumu našte, aktivnost AST i odnos AST/ALT; 2. Indeks masne jetre /“Fatty liver index”/ uključuje: Indeks telesne mase /BMI, body mass indeks/; obim struka, koncentracija triglicerida, gama-glutamil transpeptidaza /GGT/, i 3. Indeks visceralne gojaznosti /“Visceral adiposity index”/ uključuje: BMI, obim struka, koncentracija triglicerida i HDL.

Neinvazivni testovi za procenu inflamacije jetre: “NASH test” uključuje: ukupni bilirubin, GGT, α 2 makroglobulin, apolipoprotein A1, haptoglobulin, ALT; “HAIR test” uključuje: Hipertenziju, ALT i Insulinsku Rezistenciju i “Parkler model” uključuje: godine starosti, pol, AST, BMI, odnos AST/ALT i hijaluronsku kiselinu.

Neinvazivni testovi za procenu hepatične fibroze su metode koje uključuju više parametara usmerenih na otkrivanje i procenu stepena fibroze jetre, kao i metode vizuelizacije (*imaging*). To su: model za ocenu krajnjeg stadijuma bolesti jetre (MELD, engl. *model for end-stage liver disease*). MELD scoring sistem se izračunava korišćenjem tri neinvazivna parametra: protrombinskog vremena (INR), serumskog bilirubina i kreatinina.; Odnos AST/ALT/AAR/; APRI test: broj trombocita i AST; “FIB 4 index” uzima u obzir: godine starosti, AST, ALT i broj trombocita; NAFLD fibrozni skor/“NAFLD fibrosis score”/ koji uključuje: BMI, DM i koncentraciju albumina; “FibroSpect” uzima u obzir: hijaluronsku kiselinu, tkivne inhibitore matriks metaloproteinaza, inhibitor 1 i α 2 makroglobulin. “Fibrotest” je najbolji test za procenu fibroze i uključuje više parametara krvi (haptoglobin, bilirubin, GGT, apolipoprotein A-1 i α 2-makroglobulin). Tranzientna elastografija (TE, eng. *transient elastography*), /FibroSken/, je takođe neinvazivna metoda koja sa velikom preciznošću otkriva uznapredovalu fibrozu kod bolesnika sa NAFLD. Magnetna rezonantna elastografija (MRE, *magnetic resonance elastography*) je metoda vizuelizacije koja je bolja od TE u otkrivanju fibroze u raznim hroničnim bolestima jetre.

MINI SIMPOZIJUM

NOVI PRISTUP U DIJAGNOSTICI I LEČENJU BOLESTI DIGESTIVNOG TRAKTA I JETRE U TRUDNOĆI

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

NOVINE U SHVATANJU FUNKCIONALNIH PROMENA GASTROINTESTINALNOG TRAKTA U TRUDNOĆI

M. Petronijević, S. Lukić

Funkcionalni gastroenterološki poremećaji su veoma česti u trudnoći. Prema nekim objavljenim podacima preko 75% trudnica ima tegobe po tipu sindroma iritabilnog kolona, međutim, mali broj se javlja doktoru, zbog čega samo 18% su evidentirane u medicinskoj dokumentaciji. Ulogu u patogenezi funkcionalnih poremećaja u trudnoći ima više faktora, a mehanizmi koji dovode do pojave simptoma su veoma složeni. Obzirom da se radi o trudnicama i terapijski pristup pacijentkinjama je veoma delikatan.

Najznačajniju ulogu u pojavi funkcionalnih promena kod trudnica svakako imaju ovarijalni hormoni, estrogeni i progesteron. Hiperestrogenemija i hiperprogesteronemija je odgovorna za pojavu tegoba po tipu funkcionalne dispepsije, mučnina, povraćanja, refluksne bolesti jednjaka i opstipacije, zbog dejstva na usporenje gastrointestinalnog motiliteta. Dokazano je da je kod trudnica, naročito u trećem trimestru trudnoće, česta pojava opstipacije, zbog usporenog tranzita crevnog sadržaja. Takodje, pojava refluksnih tegoba je veoma česta u trudnoći zbog delovanja progesterona na smanjenje pritiska u donjem ezofagealnom sfinkteru. Smatra se da je uloga hormona od mnogo presudnijeg značaja nego samo fizičko prisustvo ploda u trbušnoj duplji, koje, svakako, može doprineti pojačanju intenziteta tegoba.

Međutim, sa jedne strane pojačano lučenje opioidnih antinociceptivnih hormona, smanjuje bolne senzacije, zbog čega i tegobe vezane za sindrom iritabilnog kolona, mogu biti značajno smanjene tokom trudnoće. Sa druge strane, mora se pomenuti i psihološki stres karakterističan za trudnoću, koji delujući na autonomni nervni sistem, može ili pokrenuti, ili modifikovati tegobe vezane za funkcionalne poremećaje.

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

ABDOMINALNI BOL U TRUDNOĆI: NOVINE U KLINIČKOM PRISTUPU

T. Milosavljević

Trudnoću karakterišu brojne fiziološke promene koje mogu dovesti do različitih simptoma i gastrointestinalnih te-

gobe, kao što su abdominalni bol, mučnina i povraćanje, gorušica. Hronične gastrointestinalne bolesti zahtevaju terapiju održavanja tokom trudnoće, što podstiče izazovno pitanje da li ishodi koji su korisni za majku mogu biti štetni za fetus. Pored toga, određene bolesti, kao što je akutna masna jetra majke u trudnoći, nastaju samo tokom trudnoće i mogu zahtevati hitne procedure. Znanje o bolestima vezanim za trudnoću je fundamentalno i često je neophodna saradnja između gastroenterologa, ginekologa i porodilje. Anatomske i fiziološke promene u trudnoći čine dijagnozu i lečenje abdominalnog bola nekada složenom teškom. Brojni medicinski, hirurški, psihijatrijski, ginekološki i akušerski poremećaji mogu uzrokovati abdominalni bol tokom trudnoće. Pažljiva anamneza, fizički pregled, laboratorijske analize i nalazi radioloških metoda, obično su dovoljni za dijagnozu. Trudnica ima značajne fiziološke promene koje utiču na kliničku prezentaciju, uključujući atipične promene u laboratorijskim analizama. Ultrazvuk abdomena je uglavnom preporučeni način snimanja; rentgenska snimanja su uglavnom kontraindikovana tokom trudnoće zbog teratogenosti zračenja. Zabrinutost za fetu s ograničava farmakoterapiju trudnice. Majčinsko i fetalno preživljavanje značajno je povećano i u mnogim po život opasnim uslovima, kao što su ektopična trudnoća, appendicitis i eklampsija, zbog poboljšanih dijagnostičkih mogućnosti, boljeg monitoring majke i fetusa, poboljšane laparoskopске tehnologije i ranije adekvatne i ciljane terapije.

Multidisciplinarni pristup u dijagnostici i lečenju bola u trbuhu neophodan je kako bi se sprečile komplikacije trudnoće i definisala najbolja strategija za porodaj kao željeni završetak trudnoće.

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

INFALAMATORNE BOLESTI CREVA U TRUDNOĆI – SAVREMENI PRISTUP

A. Pavlović Marković

Mnogobrojne studije koje se bave uticajem IBC-a na tok trudnoće i razvitak ploda pokazuju da oko 85% obolelih žena ima normalnu trudnoću. Kongenitalne malformacije ploda javljaju se u oko 1% slučajeva. Rizik od pobačaja je veći, ali svi ovi podaci su u korelaciji sa rezultatima zdravih trudnica. Međutim problemi uglavnom nastaju kod povećane inflamatorne aktivnosti i povezane su sa značajno višom stopom komplikacija tokom trudnoće za vreme remisije i slabo aktivne bolesti potpuno normalan i da broj komplikacija raste sa povećanjem stepena aktivnosti bole-

sti. U koliko se trudnoća javi u trenutku povećane aktivnosti IBC-a signifikantno je veći broj pobačaja, prevremenih porodjaja i drugih komplikacija. Zato, ukoliko je moguće, trudnoću je neophodno planirati u fazi remisije bolesti.

U najvećem broju slučajeva trudnoća ne utiče na aktivnost inflamatornih obolenja creva dok je samo kod pojedinih, trudnoća dovela do teškog pogoršanja bolesti. Pogoršanje se najčešće dešava u prvom trimestru trudnoće. U koliko postoji aktivna bolest već u početku trudnoće, samo 15% postiže remisiju dok se ista aktivnost održava kod oko 1/3 pacijentinja. Trudnoća može biti i okidač za prvu epizodu javljanja IBC-a. Tok bolesti se ne razlikuje od osoba koje nisu gravidne uz povećan problem odluke o endoskopskoj dijagnostici.

Konvencionalna terapija preparatima 5-ASA i kortikosteroidima, prema sadašnjim saznanjima, ne predstavlja povećani rizik za trudnoću. Antibiotici kao što su Ciprofloksacin i Metronidazol koji se najčešće promenjuju u aktivnoj fazi IBC-a, naročito Kronove bolesti, su kontraindikovani u trudnoći. Preporučuje se davanje antibiotika širokog spektra.

Primena imunomodulatornih lekova, Azatioprina i 6-Merkaptopurina (6-MP), u trudnoći je doživela velike transformacije. Samo pre nekoliko godina mislilo se da je primena ovih lekova u korelaciji sa visokim rizikom od pobačaja, prevremenog porodjaja i malformacija ploda. Na osnovu novijih podataka iz literature evropski i američki konsenzus o IBC-a ne zabranjuje upotrebu ovih lekova u trudnoći ali savetuje primenu u strogo indikovanim situacijama.

Metotrexat (MTX) se nikad ne sme koristiti kod pacijentkinja koje planiraju trudnoću ili su već gravidne jer dovode do hromozomskih aberacija ploda, porodjajnih problema i pobačaja. Iz ovih razloga muškarci i žene koji

planiraju potomstvo moraju obustaviti terapiju Metotrexatom 6 meseci ranije.

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

NOVI PRISTUP BOLESTIMA JETRE U TRUDNOĆI

T. Milovanović, M. Petronijević

Oboljenja gastrointestinalnog trakta u trudnoći nekada su direktno povezana sa trudnoćom, dok druga, preegzistirajuća stanja, mogu da se ispolje ili da dođe do njihove egzacerbacije pod uticajem trudnoće. Poznavanje spektra oboljenja jetre u trudnoći neobično je važno zato što neka od ovih stanja zahtevaju specifično ili urgentno lečenje. Imajući u vidu da sve promene koje se događaju u jetri tokom trudnoće nisu patološke, neophodno je pravilno tumačenje funkcionalnih testova u cilju odgovarajućeg pristupa kada postoje odstupanja od normale, naročito kada se ona utvrde slučajno, kod asimptomatskih trudnica, prilikom rutinskog biohemijskog skrininga. Trudnoća je bezbedna kod hroničnih bolesti jetre, pa čak i posle transplantacije. Neka hronična stanja, kao što je portna hipertenzija, mogu se pogoršati tokom trudnoće, što zahteva pomno praćenje u cilju prevencije komplikacija – krvarenja iz varikoziteta. Brižljivo praćenje pacijentkinja sa virusnim hepatitisom može da ukaže na rizik od transmisije na novorođenče, kao i potrebu za intervencijom. Bolesti jetre specifične za trudnoću su retke, ali tipično teške, i životnougrožavajuće i za majku i za plod ukoliko se ne prepoznaju i ne leče blagovremeno. Na sreću, većina ovih bolesti se javlja uglavnom u odmakloj trudnoći, što omogućava brzo sprovođenje porođaja koji je često i jedini efikasan način lečenja.

MINI SIMPOZIJUM

FIZIČKA AKTIVNOST: JAVNOZDRAVSTVENI IZAZOV I PREVENTIVNE INTERVENCIJE

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

MESTO I ZNAČAJ FIZIČKE AKTIVNOSTI U STRATEGIJAMA ZA PREVENCIJU DIJABETES MELITUSA TIP 2

N. Lalić

Dijabetes mellitus tip 2 je veoma raširena hronična nezaražna bolest, i u celom svetu procenjuje se da je broj obolelih veći od 300 miliona. Prema istraživanjima u našoj zemlji, ukupan broj obolelih je oko 600 hiljada, ili oko 11% odrasle populacije, sa kontinuiranim trendom porasta u poslednjih 10 godina. S obzirom da ovo oboljenje predstavlja jedno od najznačajnijih masovnih hroničnih nezaražnih bolesti, čije lečenje i posledice ima izuzetno visoke direktne i indirektno troškove, od suštinskog individualnog i društvenog značaja je da se spreči pojava bolesti, odnosno da se bolest drži pod kontrolom i da se odloži pojava komplikacija što je moguće duže. To se postiže redovnom i doslednom primenom preventivnih mera, naročito kod osoba kod kojih je identifikovan povišen rizik za oboljevanje. Osim redovne i izbalansirane ishrane u prevenciji i kontroli dijabetes melitusa tip 2, ključni značaj ima i redovno bavljenje fizičkom aktivnošću umerenog intenziteta, čiji se nivo i raspored utvrđuju individualno ili u grupi. Svetski vodiči dobre kliničke prakse za primarnu i sekundarnu prevenciju ove bolesti naglašavaju da redovno bavljenje fizičkom aktivnošću može značajno da smanji učestalost oboljevanja i komplikacija. U nacionalnom vodiču dobre kliničke prakse navedena su dva pristupa: umerena svakodnevna fizička aktivnost, ili veća aktivnost tri puta nedeljno. Kod pacijenata lečenih insulinom, ali i preparatima sulfonilureje, mora se voditi računa o izbegavanju hipoglikemije tokom fizičke aktivnosti. Preporuke se odnose na to da svim dijabetičarima treba savetovati umerenu fizičku aktivnost (pr. šetnje) kao trajnu naviku, a da njen intenzitet treba da bude individualno prilagođen.

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

INOVATIVNE METODE FIZIČKE AKTIVNOSTI U PREVENCIJI HRONIČNIH NEZARAZNIH BOLESTI

S. Mazić

Rezultati mnogih naučnih studija dokazali su da fizička aktivnost i vežbanje pozitivno utiču na zdravlje, prevenciju oboljevanja, i doprinose terapiji većine hroničnih nezara-

znih bolesti. Zato se fizička aktivnost smatra savremenom polipilulom - lekom koji može da spreči, izleči ili poboljša ishod mnogih bolesti. Kao i svali lek, postoji preporučen, precizan način doziranja. U cilju očuvanja i unapređenja zdravlja, treba ga uzimati najmanje pet puta nedeljno, doza se određuje na osnovu maksimalne srčane frekvencije, a oblik može da se bira, zavisno od ličnih sklonosti. Ovaj lek uzima se doživotno. Zbog lakšeg sastavljanja individualnog programa vežbanja, koristi se nemotehnička skraćena FITT, što su početna slova engleskih reči *frequency*, *intensity*, *time*, *type* i predstavljaju učestalost, intenzitet, trajanje i oblik fizičke aktivnosti. Preporuke za zdrave osobe između 18 i 65 godina su: 150 minuta fizičke aktivnosti nedeljno, po mogućstvu pet puta nedeljno, po 30 minuta, kontinuirane aktivnosti koja uključuje velike mišićne grupe i koja je umerena u svom intenzitetu. Od kada je 2007. godine Wisloff (*U. Wisloff et al. Circulation 115:3086-94*) objavio rezultate svoje studije u kojoj je kod pacijenata sa preležanim infarktomiokarda, prosečne starosti 75±11 godina, EF 29%, primenio intervalni trening visokog intenziteta, tzv. HIT trening, 95% HR_{max}, 3x47 min/nedeljno i dobio statistički značajno povećanje svih praćenih parametara srčane funkcije među kojima i EF koja je porasla sa 28 na 38% u ovoj grupi pacijenata, počinje nova era u istraživanjima efekata fizičke aktivnosti i vežbanja visokog intenziteta na zdravlje kako zdravih tako i obolelih. Usledile su mnoge studije koje su pokazale dužu održivost ovakvog programa kod zdravih, ali i bolje terapijske efekte kod gojaznih i obolelih od dijabetes tip 2. Ipak meta-analiza rezultata studija koje su ispitivale uticaj treninga umerenog i visokog intenziteta kod kardiovaskularnih bolesti, pokazala je da su rezultati primene programa umerenog i intenzivnog treninga podjednaki.

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

POTENCIJAL BALNEOKLIMATOLOŠKIH FAKTORA U UNAPREĐENJU FIZIČKE AKTIVNOSTI

D. Nešić

Hipokrat (460.-375. p.n.e) prvi je poučavao lekovite učinke morske vode i morskih struja na ostrvu Kos, na arhipelagu Dodekanesos u Egejskom moru. "Legenda kaže da je do te spoznaje došao posmatrajući blagotvoran učinak mora na oštećene ruke ribara". Shvatio je da morska voda smanjuje rizik od infekcije i obnavlja ćelije te podstiče

izmenu minerala i toksina između krvi i vode. Balneoklimatologija je medicinska disciplina koja se bavi izučavanjem delovanja pojedinih prirodnih fizičkih i hemijskih činilaca spoljne sredine na ljudski organizam i mogućnostima njihove primene u medicinske svrhe. Načešće korišćeni prirodni činioci su: mineralne vode, peloid (lekovita blata), parcijalni pritisak kiseonika, ugljen dioksid i hidrostatski pritisak. Deli se na humanu bioklimatologiju i balneologiju. Humana bioklimatologija izučava uticaj vremena i klime na čovekov organizam. Humana bioklimatologija se deli na medicinsku meteorologiju i medicinsku klimatologiju. Medicinska meteorologija proučava uticaj vremenskih stanja na zdrav i bolestan organizam čoveka, a medicinska klimatologija uticaj klimatskih prilika. U medicinskoj klimatologiji lečenje se sprovodi u klimatskim mestima izlaganjem klimatskim činiocima kroz aeroterapiju (aeracija, vazdušne kupke, aerogena terapija), helioterapija (opšta i lokalna sunčanja), visinsku terapiju i talaso terapiju. Balneologija izučava delovanje i mogućnosti korišćenja balneoloških činilaca u medicinske svrhe: mineralnih (lekovitih) voda različite mineralizacije, temperature ili radioaktivnosti; peloida neorganskog ili organskog porekla, hemijskog sastava, fizičko - hemijskih osobina i lekovitih gasova različitog sastava. Savremena balneo terapija je kompleksnaterapijska disciplina koja predstavlja kompleks inereakcije između organizma bolesnika i prirodnih faktora (termo-mineralne vode i klima) kao i pratećih činioca (promena sredine, aktivni i pasivni psihofizički odmor). Suština problema u dejstvu prirodnih faktora leži u iznalaženju adekvatnog odnosa između adekvatne "doze" prirodnog faktora i opšteg stanja organizma, što nameće neophodnost definisanja pojma adekvatne balneoterapijske doze. Fizička aktivnost mora biti: individualno dozirana, programirana i strogo kontrolisana. Higijenski dijetetski režim u banjanskim i klimatskim mestima podrazumeva: pravilnu ishranu, medikamentnu terapiju po najsavremenijim medicinskim saznanjima, kreno-balneo-terapija kao akcesorni vid lečenja, doziranu fizičku aktivnost i edukaciju i samokontrolu. Doziranje fizičke aktivnosti u banjanskim i klimatskim mestima podrazumeva: vežbe u prirodi, šetnje, trčanje, plivanje u otvorenim i/ili zatvorenim bazenima, korišćenje procedura fizikalne terapije i rehabilitacije.

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

HRONIČNA OPSTRUKTIVNA BOLEST PLUĆA I FIZIČKA AKTIVNOST

D. Vuković, Lj. Nagorni Obradović

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBS) jedan je od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta u svetu i procenju-

je se da će do 2020. biti treći uzrok smrtnosti. Epidemiološke studije pokazuju da je u svetu svaka 10 osoba starija od 40 godina obolela od HOBSa. Osim hronične bronhopulmonalne manifestacije i komorbiditete koji su povezani sa fizičkom aktivnošću. Globalna inicijativa za hroničnu opstruktivnu bolest pluća (GOLD) preporučila je redovnu fizičku aktivnost za sve obolele od HOBS. Više longitudinalnih studija je pokazalo inverznu povezanosti između fizičke aktivnosti i opadanja funkcije pluća. Međutim, povezanost između smanjene fizičke aktivnosti i opadanja plućne funkcije nije konzistentna u svim populacionim podgrupama.

Pacijenti sa HOBS imaju niži nivo fizičke aktivnosti nego zdrave kontrole što je konzistentno pokazano u različitim okruženjima, kulturama, geografskim podnebljima i korišćenjem različitih metoda merenja fizičke aktivnosti. Studije su pokazale da je manje od trećine obolelih sa HOBS fizički aktivno u skladu sa preporukama GOLD. Istraživanja su ispitivala povezanost određenih faktora sa fizičkom aktivnošću obolelih. Iako su većinom rađene studije preseka koje ne mogu da pokažu uzročno-posledičnu vezu, pokazana je povezanost fizičke aktivnosti i bioloških, (plućne funkcije, očuvanost funkcionalnih kapaciteta, genetski faktori, egzacerbacija HOBS, komorbiditeti), određenih socijalno demografskih faktora (obrazovanje, etnička pripadnost, socijalno-ekonomski status, mesto življenja), sredinskih (klimatskih faktora, sezonske varijacija, geografske lokacije, dan u nedelji) i bihevioralnih faktora (samoeфикаsnost). Pokazano je da faktori kao što su: dostupnost zdravstvene službe i odgovarajuće infrastrukture, socijalne podrške, definisani lični ciljevi i motivacija mogu da poboljšaju fizičku aktivnost. Strategije za unapređenje fizičke aktivnosti obolelih od HOBS uključuju farmakoterapiju, i druge intervencije za poboljšanje funkcionalnog kapaciteta. Dodatna istraživanja su potrebna za razjašnjenje uticaja farmakoloških i nefarmakoloških postupaka na fizičku aktivnost obolelih. Istraživanja treba da odgovore na pitanja o tome na koji način intervencije koje poboljšavaju kapacitete, samoeфикаsnost ili dispneu dovode do promena u fizičkoj aktivnosti obolelih. Posebno je važno da se merenje fizičke aktivnosti kod osoba sa HOBS standardizuje.

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

FIZIČKA AKTIVNOST U SMANJENJU FUNKCIONALNE NESPOSOBNOSTI

Lj. Konstantinović

Biopsihosocijalni model definiše funkcionalnu sposobnost kao neometano obavljanje svih fizičkih i mentalnih aktivnosti, a sagledava je kroz interakciju individue sa okruženjem. Funkcionalna onesposobljenost (engl. *dis-*

bility) je krovni termin za stepen oštećenja struktura tela i funkcija usled bolesti/povrede i posledica na promenu aktivnosti individue i učešća u uobičajenim aktivnostima. Funkcionalna onesposobljenost predstavlja smanjenje optimalne funkcionalnosti individue bilo u pogledu osnovnih aktivnosti dnevnog života ili u pogledu socijalno-rekreativnih aktivnosti. Funkcionalnu onesposobljenost ima svaka sedma osoba u svetu. Funkcionalna onesposobljenost je kompleksan fenomen koji nije linearno zavistan od bolesti/povrede i posledica je složene interakcije bolesti, psihosocijalnih, ličnih i faktora okruženja. Izučavanje faktora koji imaju značajan uticaj iz bilo kog domena je u fokusu mnogih istraživanja kako bi se prepoznali korektivni faktori. Važna determinanta funkcionalne sposobnosti je stepen fizičke aktivnosti. Fizička aktivnost ima povoljne preventivne zdravstvene efekte ali terapijske efekte u redukciji stepena funkcionalne onesposobljenosti, ali se nažalost mnogo manje sprovodi zbog mnogobrojnih restriktivnih faktora (barijera). Barijere u sprovođenju potiču od samih pacijenta poput loše motivacije, straha od povrede, egzacerbacija bolesti ili pojave komplikacija, ali i od okruženja usled nedostatka profesionalne informacije, podrške i nedovoljne edukacije zdravstvenih radnika, kao i zbog dostupnosti i troškova. Kvalitativne studije pokazuju veliku diverziju restriktivnih faktora kod različitih populacija funkcionalno onesposobljenih osoba uz veliku individualnu varijaciju, što zahteva individualan pristup u identifikaciji barijera a potom u podršci i kreiranju fizičke aktivnosti. Uloga profesionalnih učesnika u rehabilitaciji je najvažnija za promociju fizičke aktivnosti kod funkcionalno onesposobljenih osoba, kako u pružanju osnovnih informacija o preventivnom i terapijskom značaju, tako i u pomoći o načinu sprovođenja. Doziranje i selekcija načina sprovođenja fizičke aktivnosti treba da bude prilagodjena stepenu oštećenja i rezidualnom kapacitetu. Fizička aktivnost se može programirati i kroz bavljenje sportskim aktivnostima koje doprinose i smanjenju socijalnih barijera kod funkcionalno onesposobljenih osoba, posebno u dečjem uzrastu.

Institut za socijalnu medicinu, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

SAVREMENE TEORIJE I MODELI PROMENE PONAŠANJA ZA UNAPREĐENJE FIZIČKE AKTIVNOSTI

B. Matejić

Redovna fizička aktivnost, prilagođena individualnim mogućnostima, uzrastu i zdravstvenom stanju, čuva i unapređuje zdravlje. Iako je ovo dobro poznata činjenica, fizička neaktivnost stanovništva i sedentarni način života predstavljaju globalni javno-zdravstveni problem. Ono što je postalo očigledno u poslednjoj deceniji je da je promena

ponašanje složen i višestapni fenomen, sa više nivoa uticaja, direktnih i posrednih. U cilju postizanja trajnih promjena u ponašanju, javno-zdravstvene politike i programi treba da budu kompleksni i fokusiraju se ne samo na nivo pojedinaca, već i brojne determinante iz fizičkog i socijalnog okruženja. Do sada su sprovedene mnoge javno-zdravstvene intervencije u cilju podsticanja promena ponašanja prema unapređenju fizičkih aktivnosti, ali je samo manji broj zasnovan na naučno potvrđenim teorijskim modelima. Oslanjanje samo na tradicionalne kognitivne racionalne paradigme u dizajniranju programa nije dovelo do rešavanja ovog problema. Istovremeno, primena teorijskih modela, počevši od faze planiranja, preko implementacije pa do evaluacije javno-zdravstvenih intervencija, povećava verovatnoću poželjne promene ponašanja. Teorije promena ponašanja povezuju značajne individualne i socijalne determinante ponašanja, sa odgovarajućim zdravstveno-vaspitnim intervencijama, koje će dovesti do promene. Cilj ovog rada je da se da pregled različitih teorijskih modela koji se mogu koristiti za dizajniranje delotvornih intervencija unapređenja fizičke aktivnosti. Posebna pažnja biće usmerena na najčešće zastupljene teorije korišćene u kontekstu unapređenja fizičkih aktivnosti.

Institut za socijalnu medicinu, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

EFEKTI PROMOCIJE FIZIČKE AKTIVNOSTI – DOKAZI IZ KOHREJNOVE BAZE PODATAKA

M. Šantrić Milićević, V. Bjegović Mikanović

Uprkos čvrstim dokazima da su zdravstvene dobiti proporcionalne fizičkoj aktivnosti (CDC, 1994), zbog sedentarnog načina života 28% odrasle populacije ima rizik za nastanak hronične bolesti (Guthold, Stevens, Rilez, 2018). Novi dokazi ukazuju na povezanost kontinuiranog sedentarnog ponašanja sa abnormalnim metabolizmom glukoze i kardiometaboličkim morbiditetom, i prevremenom smrtnosti (Owen et al., 2010). S obzirom da je takav trend od 2008. godine, vladine i nevladine institucije, kreatori politika, zajednice i pojedinci treba hitno da podrže i mobilišu partnerstva između zdravstvenog i drugih sektora da bi se do 2025. godine dostigao globalni cilj smanjenja ovog faktora rizika za 10%.

Ove godine je Svetska zdravstvena organizacija usvojila Globalni akcioni plan za period 2018–2030., s ciljem da se kod svih ljudi poveća nivo informisanosti, znanja i svesti o blagotvornosti i neophodnosti fizičke aktivnosti, da se usvoje stavovi, ponašanje i navike koje vode optimalnom zdravlju, odnosno, da se ljudi osposobe da kontrolišu svoju fizičku aktivnost da je poboljšaju. Plan sadrži dvadeset specifičnih politika u okviru kojih promocija fizičke aktiv-

nosti obuhvata akcije strateške komunikacije za učestvovanje u hodanju, biciklizmu, aktivnoj rekreaciji, igrama i tradicionalnim sportovima, promociju dana fitnesa, dana bez automobila, dana bicikla, dana sporta i dana fizičke aktivnosti u različitim okruženjima (Sallis J, et al., 2016). Smanjenje sedentarnog ponašanja kroz promociju neplanirane fizičke aktivnosti (na primer, stajanje, penjanje uz stepenice, kratke šetnje) može pomoći ljudima da postepeno povećavaju nivo fizičke aktivnosti ka nivou preporučenom za optimalno zdravlje. U Kohrejnovoju bazi literature ipak nedostaju dokazi o dugoročnoj (duže od godinu dana) delotvornosti i isplativosti individualnih i populacionih programa fizičke aktivnosti, posebno o efektima na udružene faktore rizika za kardiovaskularne bolesti, kod trudnica, ljudi sa nekim oblikom nesposobnosti, o uticaju medija, kampanja, o kvalitetu života, opterećenju bolesti-ma i socijalno-ekonomskim aspektima intervencija.

Institut za socijalnu medicinu, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

UTICAJ FIZIČKE AKTIVNOSTI NA KARDIOVASKULARNO ZDRAVLJE I KVALITET ŽIVOTA

Z. Terzić, J. Janković

Kardiovaskularne bolesti (KVB) su vodeći uzrok umiranja u svetu i u 2014. godini su bile odgovorne za 54% svih uzroka smrti u Srbiji. Epidemiološke studije su pokazale da redovna fizička aktivnost smanjuje rizik od obolevanja i umiranja od KVB, kao i da je opterećenje sa KVB u određenoj populaciji direktno povezano sa kardiovaskularnim zdravljem (KVZ) te populacije. Američka asocijacija za srce je 2010. godine uvela koncept idealnog KVZ koji se definiše istovremenim prisustvom četiri idealne bihejvioralne komponente KVZ među kojima je i fizička aktivnost, i tri zdravstvene komponente KVZ. Prema podacima poslednjeg nacionalnog istraživanja zdravlja stanovnika Republike Srbije iz 2013. godine 52,7% odraslih osoba uzrasta 20 i više godina imalo je idealnu fizičku aktivnost, tj. upražnjavalo je umerenu fizičku aktivnost ≥ 150 minuta nedeljno. Prevalencija fizički aktivnih je bila značajno veća kod muškaraca (58,1%), mladih uzrasta od 20 do 39 godina (57,2%), kao i osoba sa srednjim (56,2%) i visokim obrazovanjem (54,7%). Istraživanja potvrđuju da fizička aktivnost poboljšava kvalitet života, ali istovremeno, iako ima manje dokaza, kvalitet života je ključni motivator za fizičku aktivnost. Studija koja je pratila programe fizičke aktivnosti u zajednici, pokazala je da se žene uključuju u programe fizičke aktivnosti, što se pozitivno odražava na kognitivne funkcije, društvene odnose i raspoloženje. Žene starosti 40 do 60 godina, prepoznaju vežbanje kao put za poboljšanje socijalne komponente kvaliteta života,

promovisanje zdravlja, prevenciju bolesti i gubitak težine. Istovremeno, zbog ispunjenja sopstvenih potreba i doprinosa fizičke aktivnosti kvalitetu života, kod žena se javlja i kontinuirano povećanje samomotivisanosti za vežbanjem. U istraživanju, u kome je učestvovalo 56436 ispitanika, fizička aktivnost je pozitivno povezana sa fizičkim funkcionisanjem, fizičkom i socijalnom ulogom, telesnim bolom i vitalnošću kao komponentama kvaliteta života. Međutim, još uvek se malo zna o efektima koje ima visok nivo fizičke aktivnosti na kvalitet života i povećanje efikasnosti u vežbanju, a dobijeni rezultati su oprečni. Istraživanja fizičke aktivnosti i kvaliteta života su većinom bila fokusirana na specifične intervencije ili određena hronična stanja, dok su istraživanja u opštoj populaciji malobrojna.

Prikazani rezultati ukazuju na potrebu razvijanja odgovarajuće strategije i politike za unapređenje fizičke aktivnosti, kao i sprovođenja specifičnih i ekonomski isplativih zdravstveno-vaspitanih intervencija, kako bismo poboljšali KVZ i kvalitet života stanovništva Srbije.

Institut za socijalnu medicinu, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

DOMETI SOCIJALNOG MARKETINGA I DRUŠTVENIH MREŽA U PROMOCIJI FIZIČKE AKTIVNOSTI

A. Jović Vraneš, M. Davidović

Nedovoljna fizička aktivnost predstavlja globalni javnozdravstveni problem. Procenjuje se da je 23% odraslog stanovništva i 81% adolescenata (uzrasta 11 – 17 godina) širom sveta nedovoljno fizički aktivno i neispunjava preporuke Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO) u pogledu svakodnevnog fizičke aktivnosti. Fizička neaktivnost je faktor rizika za nastanak hroničnih nezaraznih bolesti, kao što su bolesti srca i krvnih sudova, šećerne bolesti, karcinom dojke i debelog creva. Ove bolesti predstavljaju vodeće uzroke oboljevanja i umiranja, kako širom sveta, tako i u Srbiji.

Redovna fizička aktivnost može značajno da uspori i prevenira nastanak ovih bolesti, i da značajno unapredi zdravlje i kvalitet života kod onih kod kojih se bolest već razvila. Sa razvojem tehnologije i nauke, načini prevencije hroničnih nezaraznih bolesti i promocije zdravlja su se takođe razvijali. Korišćenje socijalnog marketinga u promociji zdravlja i zdravih životnih navika može da bude korisno i efikasno u prevenciji faktora rizika kao što je i fizička neaktivnost. Socijalni marketing podrazumeva primenjivanje komercijalnih marketinških tehnologija za analizu, planiranje, sprovođenje i evaluaciju programa koji su kreirani da utiču na ponašanje ciljne grupe sa ciljem da unaprede njihovo zdravlje kao i zdravlje cele populacije. Tako danas, virtuelne društvene mreže imaju značajnu ulogu u primeni javnozdravstvenih intervencija i pro-

grama. Procenjuje se da svakodnevno osoba provede 27% svog vremena u virtuelnom okruženju. Mnoga istraživanja su ispitivala uticaj društvenih mreža na promenu ponašanja i kreiranje zdravih stilova života, kao što je redovna fizička aktivnost. Društvene mreže (*YouTube, Facebook, Instagram, Twiter* i slično) mogu da imaju značajnu ulogu u stimulaciji i motivaciji za redovno bavljenje fizičkom aktivnošću. Njihov uticaj je višestruk – uključuje socijalnu podršku, osnaživanje, vršnjački pritisak, i interaktivno deljenje informacija i emocija u virtuelnoj zajednici, pa samim tim ima i veliki potencijal da izmeni zdravstvene navike i obrasce ponašanja kod korisnika.

Institut za socijalnu medicinu, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

INTERVENTNO ISTRAŽIVANJE UNAPREĐENJA FIZIČKE AKTIVNOSTI MLADIH: PRIMENA MOTIVACIONOG INTERVJUA I PRELIMINARNI REZULTATI STUDIJE BEOMEDFIT

B. Đikanović, Ž. Stamenković, J. Todorović

Studenti Medicinskog fakulteta su upućeni na sedentarni način života odnosno provođenje velikog broja sati u sedećem (ili ležećem) položaju prilikom učenja. Za uspeh na studijama važan je menadžment sopstvenim vremenom, i realizacija aktivnosti po principu prioriteta, pri čemu redovno bavljenje nekim vidom fizičke aktivnosti za većinu studenata može da predstavlja svojevrsan izazov. Prepoznati problem je poslužio kao osnov za dizajniranje BeoMedFit studije, sa praćenjem u periodu od 6 meseci, koja predstavlja intervenciju za promociju redovnog bavljenja fizičkom aktivnosti u populaciji studenata medicine, i koja obuhvata četiri komponente: (1) formativno

istraživanje stavova i iskustava studenata medicine u vezi sa bavljenjem fizičkom aktivnosti, putem fokus grupa; (2) kvantitativno istraživanje stilova života, učestalosti i intenziteta fizičke aktivnosti, na početku i tokom istraživanja; (3) sprovođenje intervencije za promociju fizičke aktivnosti kod studenata medicine putem društvene mreže, i (4) sprovođenje motivacionog intervjua, kao dodatne komponente BeoMedFit projekta, koja putem struktuiranog i dobro vođenog savetovanja “licem-u-lice” treba da osnaži korisnike da budu fizički aktivni. U prvoj komponenti istraživanja (četiri fokus grupe) učestvovalo je ukupno 20 studenata, a najvažniji rezultati su ukazali na to da su društvene mreže jedan od najvažnijih izvora informacija, i da predstavljaju važan resurs za podsticanje i motivisanje studenata za zdrave životne stilove. Kvantitativno istraživanje (druga komponenta) je obuhvatilo ukupno 382 studenta pete i 496 studenata prve godine studija, koji su popunili ulazni upitnik, a od kojih je 720 (82%) zapratilo posebno kreiranu grupu na društvenoj mreži namenjenu kontinuiranoj promociji fizičke aktivnosti na dnevnom nivou. Istraživanje je pokazalo da samo 15,6% studenata ima nizak nivo fizičke aktivnosti, kao i to da skoro svi (94,1%) želi na ga unapredi. Motivacioni intervju je pohađalo 27 studenata i preliminarni rezultati su ukazali da su oni uspeli da poprave nivo svoje fizičke aktivnosti. Studenti koji su zapratili grupu na društvenoj mreži su značajno povećali ukupnu energetska potrošnju nakon mesec dana od početka intervencije ($1976,98 \pm 1630,61$ MET-minuta/nedeljno vs. $2261,96 \pm 1675$ MET-minuta/nedeljno, $p=0,004$), dok su studenti koji nisu pohađali motivacioni intervju i nisu bili u grupi na društvenoj mreži tokom prvih mesec dana praćenja smanjili energetska potrošnju ($2596,78 \pm 2210,06$ vs. $2015,05 \pm 1902,30$, $p=0,008$).

MINI SIMPOZIJUM KARDIONEFROLOGIJA: AKTUELNOSTI U DIJAGNOSTICI I LEČENJU

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Kliničko odeljenje za nefrologiju i metaboličke poremećaje sa
dijalizom "Prof. dr Vasilije Jovanović", KBC Zvezdara, Beograd

DIJAGNOSTIKA I TERAPIJA KORONARNE ARTERIJSKE BOLESTI KOD BOLESNIKA SA HRONIČNOM BUBREŽNOM BOLEŠĆU U SVETLU NAJNOVIJIH PREPORUKA

N. Dimković

Koronarna arterijska bolest (KAB) je često oboljenje u bolesnika sa hroničnim bolestima bubrega (HBB) svih stadijuma a pogotovu kod onih sa otkazom rada bubrega. To nefrologe i kardiologe stavlja pred zbiljan zadatak da istraže da li se epidemiologija, klinička slika, dijagnostika i terapija KAB kod ove populacije razlikuju u odnosu na opštu populaciju. Aproximativna prevalencija KAB je duplo veća kod HBB a četverostruko kod bolesnika sa otkazom rada bubrega. Vreme nastanka bolesti je mnogo ranije u odnosu na opštu populaciju: u proseku i do 3,5 godine ranije u muškaraca i 9 godina u žena. Faktori rizika njenog nastanka u bubrežnih bolesnika su umnoženi pojavom ne-tradicionalnih faktora rizika od kojih su najvažniji inflamacija, oksidativni stres, anemija, malnutricija, vaskularne kalcifikacije, endotelna disfunkcija, hiperhomocisteinemija, hiperurikemija. Literaturni podaci su pokazali da je prisustvo HBB značajan faktor rizika za nastanak KAB. Prisustvo plakova u koronarnim krvnim sudovima direktno zavisi od stepena nivoa glomerulske filtracije kao i sama morfologija plaka. U nastanku kalcifikacija koronarnih arterija veliku ulogu ima poremećaj metabolizma minerala. Takođe, primenjena terapija (intravensko gvoždje) preko oksidativnog stresa remeti endotelnu funkciju. Histološka istraživanja su ukazala na opsežne fibrozne promene u srčanom mišiću kao i zadebljanju zidova kapilara.

U kliničkoj prezentaciji bolesti bubrežni bolesnici redje imaju bol u grudima (67% vs. 90%), Killip I (58% vs. 89%) i STEMI (22% vs. 41%) u odnosu na opštu populaciju. Otežanoj dijagnostici doprinosi i određivanje troponina čije vrednosti su povišene kod HBB odmalih stadijuma i bez akutih događaja. Oko 73% bolesnika ima povišene vrednosti usled strukturnih promena na srčanom mišiću u sklopu uremije, komorbiditeta, endotelne disfunkcije i gubitka membranskog integriteta sa 'curenjem' troponina iz ćelija.

U prevenciji KAB potrebno je posebnu pažnju obratiti na regulisanje hipertenzije a cilj su predijalizne vrednosti ispod 140/90 mmHg bez medikamentozne terapije. Tokom dana KP treba da je <135/85 mmHg a tokom noći <120/80 mmHg. Prepoznatost, lečenje i uspeh lečenja hiperlipide-

mije kod HBB različitih stadijuma su daleko od optimalne. Primena statina je nedovoljna a efekat terapije je sa većim učinkom ukoliko se terapija da od ranih stadijuma HBB.

Terapija KAB zavisi od mnogo faktora a podaci ukazuju da koronarni bajpas po uspehu prevazilazi PCI proceduru i medikamentozno lečenje sa jednogodišnjim preživljavanjem: 69% vs. 54% vs. 45%. K/DOQI vodič savetuje obe procedure revaskularizacije sa time što treba znati da su post-operativne komplikacije (smrtni ishod, moždani udar, pogoršanje funkcije bubrega), češći kod HBB u odnosu na opštu populaciju. Isto se odnosi i na potrebu za reintervencijama.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
KBC Zvezdara, Beograd

ZNAČAJ PRIMENE NOVIH EHOKARDIOGRAFSKIH METODA (DVODIMENZIONALNI SPECKLE TRACKING, STRAIN RATE I STRAIN) KOD BOLESNIKA SA HRONIČNOM BUBREŽNOM SLABOŠĆU

M. Dekleva

Hronična bubrežna insuficijencija je često udružena sa strukturnim i funkcionalnim promenama na srcu i kardiovaskularnom sistemu koje se mogu detektovati i proceniti Doppler-ehokardiografijom. S druge strane, bolesnici sa oboljenjem srca i krvnih sudova često pokazuju simptome i znake bubrežne slabosti, što je uvek pokazatelj lošije prognoze. Posebno kod bolesnika sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom ili kod onih na režimu hronične dijalize kalcifikacije mogu biti značajan prognostički pokazatelj mortaliteta i morbiditeta. Kardijalne kalcifikacije mogu biti lokalizovane na valvulama, u miokardu ili na aortnom zidu. Otkrivanje kalcifikacija na aortnoj valvuli je takođe jedan od elemenata pravovremeno dijagnoze degenerativne aortne stenoze, a broj i veličina kalcifikacija su značajan marker prognoze bolesnika. Istovremeno prisustvo valvularnih i vaskularnih kalcifikata značajno smanjuju preživljavanje ovih bolesnika. U isto vreme bolesnicima sa bubrežnom insuficijencijom neophodno je proceniti i druge morfološke promene kao što je stepen miokardne hipertrofije i procena miokardne mase,

Funkcionalne promene levog i desnog srca kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom otkrivaju se i gradiraju putem Doppler-ehokardiografije. Koriste se promeri i volumeni srčanih šupljina izračunavaju ejeti-

ona frakcija i ostali indeksi sistolne funkcije, a sa druge strane valvularni protoci i procena dijastolnog punjenja. Za još preciznije indekse kako regionalne tako i globalne funkcije obe komore i pretkomore u upotrebi je tzv. "tissue tracking" tehnika koja omogućava procenu mehanike i deformacije miokarda u toku složenih pokreta koji čine jedan srčani ciklus. Stress ehokardiografija je relativno nova dijagnostička metoda i indikovana je kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom slabošću koji imaju istovremeno ishemijsku bolest srca i sniženu ejectionu frakciju leve komore, kod onih kod kojih treba otkriti koronarnu bolest kao i kod nekih bolesnika sa valvularnom manom ili plućnom hipertenzijom.

*Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Kliničko odeljenje za kardiovaskularne bolesti, KBC Zvezdara,
Beograd*

ATRIJALNA FIBRILACIJA I PRIMENA DIREKTNIH ORALNIH ANTIKOAGULANTNIH LEKOVA KOD BUBREŽNIH BOLESNIKA - ŠTA KAŽU SAVREMENE PREPORUKE?

N. Marković Nikolić

Atrijalna fibrilacija (AF) je najčešći poremećaj srčanog ritma. Hronična bubrežna bolest (HBB) i terminalna bubrežna insuficijencija (TBI) su česti komorbiditeti kod bolesnika sa AF. Bolesnici sa istovremenom HBB ili TBI i AF imaju veći rizik od nastanka cerebrovaskularnog insulta (CVI) nego oni koji imaju samo bubrežnu bolest ili AF. U svakom slučaju, odluka da se bolesniku koji ima TBB i AF uključi antikoagulantna terapija nikada nije laka. Ne samo da bolesnici sa AF i HBB imaju povećani rizik od CVI već imaju i povećani rizik od krvarenja, uključujući i intrakranijalnu hemoragiju. Pored toga, svi oralni antikoagulantni lekovi koji ne deluju preko vitamina K (NOAC- *non-vitamin K antagonist oral anticoagulants*) podležu nekom stepenu renalnog klirensa, pa njihova farmakokinetika zavisi od bubrežne funkcije bolesnika.

Sve do danas nema direktnog poređenja između 4 NOAC-a, ni kod bolesnika sa normalnom ni kod bolesnika sa poremećenom bubrežnom funkcijom. U meta analizi svih dosadašnjih randomizovanih kliničkih studija (RKS) sa sva 4 leka poređena u odnosu na warfarin, Ando i Capranzano su zaključili da kod bolesnika sa umerenim sniženjem bubrežne funkcije, apiksaban i edoksaban u visokoj dozi mogu dati ukupno gledano nešto bolje kliničke rezultate gradirajući efekat ova 4 leka korišćenjem površine ispod kumulativnih krivulja. U svim RKS su doze za 4 NOAC-a morale biti redukovane. Do danas nije učinjena RKS koje procenjuje efikasnost i bezbednost NOAC-a u teškoj HBB i TBI. Observacione studije koje su rađene sa dabigatranom i rivaroksabanom pokazale su povećan

rizik velikih krvarenja i smrti usled iskrvavljenja za oba leka. Ovakvih podataka do sada nema za apiksaban ili edoksaban.

Dodatno otežava situaciju i to što trenutno jedino za dabigatran postoji antidot: idarucizumab. Radi se o fragmentu monoklonskog antitela koji se vezuje i za slobodan i za thrombin-vezani dabigatran i neutrališe njegovo dejstvo. Za andeksanet alfa koji ima visoki afinitet za Xa inhibitore i može dovesti do njihove brze razgradnje u plazmi, neophodni su dodatni dokazi efikasnosti i bezbednosti da bi bio odobren za upotrebu kao antidot NOAC-a koji su direktni inhibitori faktora Xa.

Prema kliničkom vodiču za primenu NOAC u bolesnika sa HBB Evropskog udruženja za Aritmije; kod bolesnika sa klirensom kreatinina (ClCr) preko 50ml/min savetuju se doze dabigatrana 2x 150mg, rivaroksabana 20mgx1; apiksabana 2x5mg, edoksabana 60mg dnevno. Kod bolesnika sa ClCr od 30- 50ml/min doza dabigatrana može biti od 2x150mg do 2x 110mg- zavisno od ostalih komorbiditeta; rivaroksabana 15mg x1 dnevno; apiksabana 2x 5mg; edoksabana 30mg x1. Kod bolesnika sa ClCr 15-30ml/min dabigatran se ne savetuje, rivaroksaban se savetuje u dozi 1x15mg dnevno; apiksaban 2x 2,5mg dnevno i 1x30mg dnevno edoksaban. Kod bolesnika sa klirensom ispod 15ml/min i kod onih na hroničnom program dijalize- nijedan od NOAC-a se ne preporučuje.

Uključivanje antikoagulantne terapije i izbor leka moraju biti individualizovani kod bolesnika koji imaju bilo HBB ili TBI. Očekuju se rezultati dodatnih studija koje će potvrditi bezbednost i efikasnost NOC-a u teškoj i terminalnoj BI.

*Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Institut za kardiovaskularne bolesti "Dedinje", Beograd
KBC Zvezdara, Beograd*

ZAMKE U LEČENJU SRČANE SLABOSTI KOD BOLESNIKA SA BUBREŽNOM SLABOŠĆU- DA LI NOVI LEKOVI NUDE REŠENJE?

G. Lončar, N. Cvetinović

U bolesnika sa srčanom insuficijencijom, visoka je prevalenca hronične bubrežne slabosti (HBI) i pogoršanja bubrežne funkcije (WRF) koje su snažno povezane sa povišenim mortalitetom. Specifični faktori mogu prediktovati nastupanje HBI i time prognostičkom pogoršanju ovih bolesnika. S druge strane, WRF nije uvek loš prognostički znak predstavljajući očekivan tranzitorni efekat diuretske terapije koja uspešno vodi bolesnika ka dekongestiji. Blokatori renin-angiotenzin-aldosterone sistema (RAAS) takođe uzrokuju inicijalni WRF koja nakon nekoliko meseci bude stabilizovana predstavljajući na neki način fiziološki odgovor na lekove koji dokazano produžavaju život ovim

bolesnicima. Dakle, značaj porast serumskog kreatinina se mora interpretirati u odnosu na klinički kontekst. WRF u kontekstu rezistentne kongestije je ozbiljan klinički problem i zahteva najpre povećanje doze diuretika. Odgovor na diuretski tretman je nezavisan prediktor ishoda kod bolesnika sa SI. Diuretska rezistencija predstavlja ozbiljnu kliničku situaciju koja se može kupirati povećanjem doze diuretika, kompletnom nefronskom blokadom uvođenjem tiazidnog diuretika kao i antagoniste aldosterona uz već prisutnu terapiju furozemidom, uvođenjem inotropnog leka i time povećanjem perfuzije bubrega, a kao kranja mera ostaju na raspolaganju ultrafiltracija i hemodijaliza. Novi lek u lečenju srčane insuficijencije Sacubitril/Valsartan usporava sniženje bubrežne funkcije u odnosu na Enalapril, ali povećava albuminuriju.

*Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Neurokardiološka laboratorija, KBC Bežanijska kosa, Beograd*

DISFUNKCIJA AUTONOMNOG NERVOG SISTEMA KOD BOLESNIKA SA BUBREŽNOM SLABOŠĆU – NAJNOVIJA SAZNANJA I TERAPIJSKI ZNAČAJ

B. Milovanović

Istraživanja koja su sprovedena u poslednje dve decenije ukazuju na značajnu ulogu bubrega u patogenezi simpatičke hiperaktivnosti. Ishemija bubrega je centralni događaj koji pokreće renin-angiotenzin sistem (RAS) i koji aktivira simpatičku nervnu aktivnost.

Čak i oštećenje bubrega koje nastane nakon jednog minutne injekcije fenola u samo jedan bubreg može da prouzrokuje povećanu centralnu simpatičku aktivnost i da izazove hipertenziju. Nasuprot tome, bubrežna denervacija ili jed-

nostrana nefrektomija smanjuje ili potpuno sprečava pojavu hipertenzije. Konvrs i saradnici su bili prvi koji su pokazali da je aktivnost mišićnog simpatičnog nervnog sistema (MSNS) povišena kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom slabošću (HBS); ovakav pristup ukazao je na simpatičku aktivnost koja potiče iz delovanja CNS-a na krvne sudove koji pružaku rezistenciju u kardiovaskularnom sistemu. Ovo i druga istraživanja govore u prilog tome da oboljenja bubrega predstavljaju okidač za pojavu simpatičke hiperaktivnosti. Uzimajući u obzir sve raspoložive podatke, može se zaključiti da postoje (najmanje) dve vrste aktivnosti simpatičkog nervnog sistema centralnog porekla koji utiču na rezistenciju krvnih sudova: s jedne strane osnovna, bazična aktivnost, koja je pod kontrolom CNS-a i sa druge strane aktivnost baroreceptora koja je prisutna i kod zdravih osoba i kod obostrano nefrektomisanih bolesnika.

Šta je na kraju inicijator bubrežnog odgovora? Verovatno ishemijska bubrežna. Čak i male lezije koje direktno ne utiču na bubrežnu funkciju, mogu dovesti do čitavog lanca posledičnih događaja. Minimalno oštećenje bubrega, koje nužno ne mora uticati na bubrežnu funkciju, može rezultirati posledičnom ishemijskom. Povećani nivoi angiotenzina II u plazmi i / ili povećana aferentna bubrežna nervna aktivnost stimuliše centralni nervni sistem da poveća centralni simpatički odgovor.

Kardiovaskularna autonomna disfunkcija kod HBS-i je povezana sa povećanim rizikom od pojave srčanih aritmija i iznenadne srčane smrti. Analizom autonomne funkcije pronađeni su poremećaji kod čak 60% bolesnika sa HBS-i, sa posebnim osvrtom na parametre parasimpatičke funkcije u koje spadaju odgovor srčane frekvencije na test dubokog disanja, indukovana hipotenzija i Valsalva manevar.

MINI SIMPOZIJUM

NOVINE U TRANSPLANTACIJI SRCA I UGRADNJI UREĐAJA ZA MEHANIČKU POTPORU CIRKULACIJE

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Klinika za kardiohirurgiju KCS

PROGRAM TRANSPLANTACIJE SRCA I UGRADNJE UREĐAJA ZA MEHANIČKU POTPORU CIRKULACIJE

S. Putnik

Prvu transplantaciju srca uradio je južnoafrički kardiolog Kristijan Bernard 1967. godine. Od tada do danas napretkom hirurške tehnike i imunosupresivne terapije transplantacija srca je postala metoda izbora za hirurško lečenje terminalnog stadijuma srčane insuficijencije.

Nedostatak donora sa kojim se susreću svi zdravstveni sistemi u svetu uslovio je intezivan razvoj uređaja za trajnu mehaničku potporu cirkulacije. Implantabilni uređaji, poput pumpe za mehaničku potporu cirkulacije leve komore (LVAD), široko su prihvaćeni kao terapijska opcija za poboljšanje kvaliteta života i preživljavanje bolesnika sa terminalnom srčanom slabošću.

Indikacije za ugradnju uključuju premošćavanje perioda do transplantacije srca, premošćavanje perioda do oporavka srčane funkcije i ugradnja kao definitivna terapijska opcija.

Od 2013. godine na Klinici za kardiohirurgiju Kliničkog Centra Srbije je uspešno implementiran kompletan program transplantacije srca i ugradnje uređaja za mehaničku potporu.

Tim lekara Klinike za kardiohirurgiju KCS u okviru simpozijuma ima za cilj da prezentuje mogućnosti hirurškog lečenja bolesnika u terminalnoj fazi srčane insuficijencije i predstavi kliničke izazove sa kojima se susreće Odeljenje za transplantaciju srca ali i čitav zdravstveni sistem Republike Srbije.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Odeljenje za transplantaciju srca, LVAD i ECMO, Klinika za kardiohirurgiju KCS

REZULTATI KLINIKE ZA KARDIOHIRURGIJU KLINIČKOG CENTRA SRBIJE

E. Nestorović, S. Putnik

Do uvođenja uređaja za mehaničku potporu levom srcu (LVAD), transplantacija srca (HTx) predstavljala je jedinu opciju lečenja za pacijente u terminalnoj fazi srčane insuficijencije (SI). Iako veoma efektivna na individualnom nivou, značaj HTx na populacionom nivou ostaje minimalan, uzimajući u obzir veliki nesklad između broja donora i primalaca. Cilj ovog istraživanja je prikaz iskustva našeg centra u lečenju terminalne SI.

U periodu od 2013. do 2018. godine ukupno 67 pacijenata je lečeno ugradnjom LVAD-a, a 36 izvođenjem HTx. 12% pacijenata sa LVAD-om podvrgnuto je HTx nakon 16 (26) meseci medijane vremena provedenog na ovom uređaju. Medijana praćenja posledičnih ishoda (ukupno preživljavanje i pojava neželjenih događaja) je bila 14 (34) meseci u LVAD grupi i 20 (60) u HTx grupi.

Ukupno 6-mesečno, 1-godišnje, 2-godišnje i 3-godišnje preživljavanje pacijenata kojima je ugrađen LVAD bilo je 88%, 83% i 67% a u HTx grupi 73% za celokupni period praćenja (usled visokog ranog 30-dnevnog mortaliteta – 27%). Kod pacijenata kojima je ugrađen LVAD, multi-organsko popuštanje (MOF) je bio najčešći uzrok ranog mortaliteta, cerebrovaskularni insult u prvoj godini nakon ugradnje, a u toku 2. i 3. godine infekcija. U HTx grupi najčešći uzrok smrtnosti su bili MOF i krvarenje. Nakon 3 meseca od ugradnje LVAD-a, primećeno je značajno poboljšanje dimenzija i ejskacione frakcije leve komore, BNP-a, funkcionalnog kapaciteta, uree i ukupnog bilirubina ($p < 0.05$ za sve), koji su se održavali u referentnim vrednostima tokom celog perioda praćenja. Pojava rane bubrežne insuficijencije nakon ugradnje LVAD-a, nađena je kao nezavisan prediktor ukupnog preživljavanja u multivarijantnoj Cox regresionoj analizi ($HR = 12.4, p < 0.001$).

Uprkos većem broju neželjenih efekata u odnosu na HTx, LVAD poboljšava funkcionalni kapacitet, srčanu, bubrežnu i jetrenu funkciju kod pacijenata u terminalnom stadijumu SI. Utvrđivanje optimalnog vremena slanja ovih pacijenta na ugradnju LVAD-a i/ili HTx-a predstavlja ključ uspeha lečenja ovih pacijenata.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Klinika za kardiohirurgiju KCS

INDIKACIJE ZA TRANSPLANTACIJU SRCA I UGRADNJU UREĐAJA ZA MEHANIČKU POTPORU CIRKULACIJE I POSTOPERATIVNO PRAĆENJE BOLESNIKA

D. Marković, M. Zlatković

Srčana insuficijencija predstavlja klinički sindrom nastao kao posledica nemogućnosti da se zadovolje potrebe tkiva za kiseonikom usled postojanja poremećaja strukture i/ili funkcije srca, smanjenja minutnog volumena i/ili povećanog intrakardijalnog pritiska. Jedina opcija lečenja pacijenta koji se nalaze u terminalnom stadijumu srčane slabosti, uprkos primeni optimalne medikamentne tera-

pije i uređaja za resinhronizaciju srca, jeste transplantacija srca i/ili ugradnja uređaja za mehaničku potporu cirkulacije levom srcu (LVAD). Pored terminalne srčane slabosti, transplantacija srca predstavlja metodu izbora lečenja kod pacijenata sa srčanom slabošću i neoperabilnom koronarnom bolešću, komorskim aritmijama koje se ne mogu lečiti standardnim procedurama i složenim urođenim ili stečenim srčanim oboljenjima bez mogućnosti primene standardnog hirurškog ili interventnog načina lečenja. Usled ograničenog broja donora, LVAD postaje sve češće terapija izbora za lečenje ovih pacijenta bilo kao premošćavanje perioda do transplantacije ili definitivni način lečenja.

Nakon transplantacije srca neophodno je redovno ultrazvučno praćenje funkcije alografta koja se često pogoršava, posebno u prvih 12 postoperativnih sati. Prilikom pokretanja LVAD-a, ultrazvučno se prati funkcija desne i rasterećenost leve komore. Postoperativno hemodinamska stabilnost se održava primenom vazoaktivnih lekova, pacijenti su na invazivnom monitoring hemodinamike. Monitoring satne diureze predstavlja standard. Kako je povećano postoperativno krvarenje je česta komplikacija, u tretmanu pored uobičajenih testova koagulacije, značajno pomažu testovi rotacione tromboelastografije (ROTEM) i analize funkcije trombocita (Multiplate). Pored antibakterijske profilakse kod svih bolesnika za transplantaciju srca sprovode se i perioperativna antivirusna profilaksa, antimikotična profilaksa mukokutane kandidijaze i antiprotazoalna profilaksa.

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

HIRURŠKE TEHNIKE LEČENJA TERMINALNE SRČANE INSUFICIJENCIJE

S. Kačar, I. Bilbija

Transplantacija srca i ugradnja uređaja za mehaničku potporu cirkulacije predstavljaju danas standardne procedure u kardiohirurgiji.

Transplantacija srca podrazumeva u inicijalnom periodu tesnu saradnju dva kardiohirurška tima od kojih je jedan uključen u eksplantaciju donorskog srca, a drugi u pripremu za transplantaciju srca kod primaoca. Posebna pažnja je posvećena prezentaciji protekcije donorskog srca i obradi za implantaciju. Procedura se obavlja u uslovima vantelesnog krvotoka. Postoje dve široko prihvaćene tehnike transplantacije-bikavalna i biatrijalna metoda. Sam princip podrazumeva kreiranje anastomoza između odgovarajućih srčanih šupljina i velikih krvnih sudova.

Nedostatak donora uslovio je intezivan razvoj uređaja za mehaničku potporu cirkulacije. LVAD uređaji se implantiraju u uslovima ekstrakorporalnog krvotoka. Procedura podrazumeva kreiranje anastomoze na vrhu leve komore za

ulaznu kanilu i anastomote na aorti ili odgovarajućem arterijskom krvnom sudu za izlazni graft. Kabal za napajanje se uobičajeno izvodi u gornjim kvadrantima abdomena.

Tehnološki napredak u dizajnu i funkcionisanju uređaja, kao i akumulirano hirurško iskustvo doprineli su sve većoj praksi implantacije LVAD-a bez standardne sternotomije različitim minimalno invazivnim tehnikama.

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

PRIKAZI ODABRANIH SLUČAJEVA

D. Terzić, S. Putnik

U praksi Klinike za kardiohirurgiju KCS različitim metodama hirurškog lečenja terminalne srčane insuficijencije tretirano je više od 150 bolesnika. Odabrano je pet bolesnika sa svojstvenim specifičnostima sa ciljem da prezentuju raznolikost kliničkih izazova i hirurških metoda.

1) Ugradnja LVAD uređaja kao most do transplantacije i kasnija uspešna transplantacija srca prikazana je kod 17 godišnjeg bolesnika. Nakon 14 meseci postimplantacionog perioda učinjena je eksplantacija bolesnikovog srca zajedno sa HeartWare uređajem i implantacija donorskog srca.

2) Kod 56 godišnjeg muškarca teškog opsteg stanja pod dijagnozom dilatativne ishemijske kardiomiopatije u toku operacije konstatovana je ogromna pseudoaneurizma leve komore dimenzija 12 x 10 cm. Aneurizma je resecirana i dacronskim patchem rekonstruisan zid leve komore. Konstatovano je da ne postoji dovoljno velika zona adekvatnog miokardnog tkiva da bi se bezbedno plasirala ulazna kanila LVAD-a. Nakon šest meseci bolesniku je uspesno transplantirano srce.

3) Bolesnik od 28 godina sa 4 godine implantiranim LVAD Heart Mate 2 uređajem kao mostom do transplantacije srca. Nakon implantacije životne navike i socio-ekonomski status pacijenta nakon implantacije LVAD-a prilagođene su nivou njegovog životnog doba i nakon 18 meseci od implantacije bolesnik je formirao sopstvenu porodicu i dobio zdravo dete. Pacijent je u našu ustanovu je primljen zbog potvrđene rupture slezine. Fokus prezentacije je na značaju promptne dijagnostike, na kliničkim izazovima hemodinamskog i antikoagulantnog menadžmenta, ekpoziciji organa u abdomenu pored plasiranog izlaznog kabla, indentifikaciji vaskulrnih struktura u uslovima kontinuirnog protoka krvi i rekonstrukciji operativne rane u projekciji izlaznog kabla.

4) Prikazali smo 53 godišnjeg muškarca kome je ugrađen LVAD Heart Ware uređaj. U toku postoperativnog perioda, dolazi do pojave ventrikularne tahikardije pri uspravnom položaju. Konzervativni tretman nije dao zadovoljavajući terapijski odgovor. Na MSCT kontroli potvrđena je značajna angulacija izlaznog grafta. Učinjena je

reoperacija radi korekcije dužine grafta nakon koje je uspostavljena apsolutna hemodinamska stabilnost bez VT.

5) Slučaj transplantacije srca kod bolesnika sa MELAS sindromom i izazovi pretransplantacionog i posttransplantacionog menadžmenta prikazana je kod 46 godišnjeg muškarca.

Transplantacija srca i ugradnja uređaja za trajnu mehaničku potporu cirkulacije u slučaju prikazanih bolesnika pored hirurškog izazova zahtevale su i koordinisan multidisciplinarni i multiinstitucionalni pristup u cilju uspešnog kliničkog ishoda.

MINI SIMPOZIJUM SAVREMENI PRISTUP U DIJAGNOSTICI I LEČENJU TUBERKULOZE

Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet,
Univerzitet u Beogradu

OSNOVNI I SAVREMENI ASPEKTI MIKROBIOLOŠKE DIJAGNOSTIKE TUBERKULOZE

D. Vuković

Pouzdana, brza i dostupna mikrobiološka dijagnostika ima ključnu ulogu u kontroli tuberkuloze (TB), jer omogućava pravovremeno otkrivanje i odgovarajuće lečenje obolelih. Na taj način mikrobiološka dijagnostika TB presudno doprinosi kako zdravlju pojedinca tako i zaustavljanju širenja ove bolesti u populaciji. Usled specifičnih osobina izazivača TB, acidoalkoholorezistentnih spororastućih bakterija *Mycobacterium tuberculosis* kompleksa, mikobakteriološka dijagnostika znatno se razlikuje od laboratorijske dijagnostike većine drugih infekcija izazvanih bakterijama. Razlike su u širokom opsegu, od organizacije mreže laboratorija koje izvode ovu dijagnostiku i preporuka za biološku bezbednost i kontrolu kvaliteta do pravila za uzimanje i transport uzoraka i konkretnih laboratorijskih procedura. Algoritam laboratorijske detekcije i ispitivanja *M. tuberculosis* danas obuhvata kombinovanu primenu konvencionalnih (mikroskopija; izolovanje i ispitivanje osetljivosti na antituberkulozne lekove na čvrstim hranljivim podlogama) i brzih (molekularna detekcija bacila TB i gena rezistencije u uzorku; izolovanje i ispitivanje osetljivosti u tečnim hranljivim podlogama; molekularna identifikacija i detekcija gena rezistencije u izolovanoj kulturi) tehnika. Bez obzira na to što je ovakvim pristupom trajanje mikrobiološke dijagnostike TB skraćeno sa nekadašnjih osam do 15 na tri do četiri nedelje, jasno je da postoji potreba za novim, još bržim testovima zadovoljavajuće osetljivosti i specifičnosti. Ključni pravci u razvoju novih testova za mikrobiološku dijagnostiku TB su: testovi zasnovani na biomarkerima plućne i vanplućne TB za brzu trijažu; molekularni testovi nove generacije za otkrivanje multirezistentne i ekstenzivno rezistentne TB i za praćenje efekata terapije; testovi za predikciju progresije latentne infekcije u bolest; i multipleks testovi za ispitivanje koinfekcije bacilom TB i drugim infektivnim agensima.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Služba za patohistologiju KCS

PRINCIPI PATOHISTOLOŠKE DIJAGNOSTIKE TUBERKULOZE PLUĆA

J. Stojić

Specifična granulomatozna zapaljenja mogu biti infektivne i neinfektivne etiologije. Tuberkuloza je specifično granulomatozno zapaljenje infektivne etiologije. Morfološki se karakteriše prisustvo granuloma koji su uglavnom nekrotizujućeg tipa, okruženi epiteloidnim histiocitima i džinovskim, multijedarnim ćelijama tipa Langhans. Tuberkulozni granulomi mogu biti i nenekrotizujućeg, odnosno produktivnog tipa kada su morfološki istovetnim onim kod sarkoidoze. Bez obzira na zahvaćeni organ tuberkulozni granulomi su istih morfoloških karakteristika. Najčešća lokalizacija ekstrapulmonalne tuberkuloze je pleura i klinički se manifestuje pleuralnim izlivom. U izlivu se nalazi mali broj mezotelnih ćelija uz karakteristično veliki broj limfocita. Prisustvo acidoalkoholorezistentnih bacila tuberkuloze se dokazuje metodom Ziehl-Neelsen. PCR metodom se može odrediti deo genoma bacila tuberkuloze kojim osim što se dokazuje bolest može dokazati i iz kojeg kraja sveta potiče. Bez dokazivanja prisustva tuberkulozne mikobakterije diferencijalna dijagnoza je teška. U obzir dolaze sarkoidoza, Langerhansova histiocitoza, nekrotizujućí vaskulitis (Wegenerova granulomatoza), aspergiloza i bronhocentrična granulomatoza. Postoje radovi u kojima se čak smatra da su tuberkuloza i sarkoidoza ista bolest sa istim uzročnikom, ali različitom kliničkom slikom i tokom. Uloga patologa u dijagnostici tuberkuloze je da na biopsiji utvrdi prisustvo granuloma i isključi malignitet. Tip granulomatoznog zapaljenja se utvrđuje na osnovu morfološkog nalaza, ali isključivo u korelaciji sa kliničkim podacima.

Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet,
Univerzitet u Beogradu

IMUNOLOŠKI ASPEKTI LATENTNE TUBERKULOZE

D. Popadić

Veliki broj osoba u opštoj populaciji je inficiran bakterijom *M. tuberculosis*, ali kod većine inficiranih, imunski sistem uspešno kontroliše replikaciju *M. tuberculosis* tako da infekcija nije klinički manifestna. Odgovor na prodor bacila tuberkuloze u organizam i oštećenja koje izaziva započinje prepoznavanjem struktura te bakterije pomoću re-

ceptora za prepoznavanje molekularnih obrazaca patogena i oštećenja. Snažan imunski odgovor inficirane osobe može u potpunosti da eliminiše mikobakterije ili onemogućiti njihovu replikaciju i širenje, dok neefikasan odgovor može da učini infekciju latentnom ili u još gorem slučaju, čak i ne spreči nastanak aktivne infekcije. Kontrolu ishoda infekcije sprovode ćelije urođene i adaptivne imunosti od kojih su najvažniji makrofagi i CD4+ pomoćnički T-limfociti. Komunikacija između ovih ćelija kao i drugih ćelija koje učestvuju u odgovoru na *M. tuberculosis* je precizna i fino podešena, kroz sekreciju citokina koji se vezuju za receptore na površini ćelija, direktnu interakciju između ćelija koje učestvuju i imunskom odgovoru, dok je za eliminaciju i kontrolu replikacije *M. tuberculosis* neophodno oslobađanje različitih antimikrobnih supstanci. Karakteristike imunskog odgovora na *M. tuberculosis* i uslovi pod kojima dolazi do latencije infekcije će biti tema ovog predavanja.

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

ENDOBRONHIJALNA TUBERKULOZA - OD DIJAGNOZE DO DIFERENCIJALNE DIJAGNOZE I LEČENJA

S. Popević

Traheobronhijalna (endobronhijalna) tuberkuloza (EBTB) je hronična, progresivna tuberkulozna infekcija sa infiltracijom sluznice bronha i /ili traheje koju karakterišu: hiperemija, edem, formiranje granulacionog tkiva, ponekad pojava ulceracija i na kraju bronhostenoza, kao rezultat ožiljnog procesa. Ova bolest je i danas dijagnostički i terapijski izazov.

Prisutna je kod oko 10 do 40% pacijenata sa aktivnom plućnom tuberkulozom i u više od 90% pacijenata ima komplikovan klinički tok sa formiranjem ožiljne stenozе; većinom je bolest mladih ljudi, po podacima iz literature, više od polovine bolesnika imaju manje od 35 godina.

Bronhoskopija sa biopsijom sluzokože bronha je najvažnija u dijagnostici EBTB, jer je endoskopski nalaz pozitivan kod preko 90% slučajeva .

Aktuelna klasifikacija endobronhijalne-traheobronhijalne tuberkuloze, shodno endoskopskom izgledu lezija, prema Chung i Lee-ju: aktivno kazeifikujuća forma, edematozno-hiperemični oblik, fibrostenotični oblik, granulaciona forma, tumorozni oblik, ulcerativni oblik i nespecifični bronhitis.

Komplikacije su relativno česte uprkos primenjenoj adekvatnoj i nadziranoj antituberkuloznoj terapiji. To su najčešće strikture i stenozе bronha (60% do 90% slučajeva) koje zahvataju čak i glavne bronhe pa i traheju .

Rano postavljanje dijagnoze, gde bronhoskopija ima nezamenljivu ulogu, i rano započinjanje lečenja mogu

značajno izmeniti inače nepovoljan prirodni tok nelečene EBTB. Bronhoskopija nije esencijalna samo u postavljanju dijagnoze već ima važno mesto i prilikom planiranja terapije gde posebnu ulogu imaju interventni pulmološki terapijski postupci.

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

MILIJARNA TUBERKULOZA - ZNAČAJ RANE DIJAGNOSTIKE I LEČENJA

T. Adžić Vukičević, A. Blanka Protić

Milijarna tuberkuloza (TB) predstavlja oblik tuberkuloze koji nastaje usled limfohematogene diseminacije bacila tuberkuloze. Bolest prvo zahvata pluća, dok širenje putem krvotoka dovodi do nastanka ekstrapulmonalne tuberkuloze (EBTB). Sistemskom diseminacijom iz rupturiranih fokusa u plućima *Mycobacterium tuberculosis* dospava u krvotok dovodeći do nastanka milijarne tuberkuloze. Predpostavlja se da milijarna TB obuhvata manje od 2% svih slučajeva TB kod imunokompetentnih bolesnika i do 20% svih slučajeva EPTB. Incidenca obolevanja zbog milijarne TB povećana je kod HIV obolelih, potom kod bolesnika na imunosupresivnoj terapiji, transplantiranih bolesnika, kod onih koji su na hroničnom programu hemodijalize, a u novije vreme beleži se i porast obolevanja kod bolesnika koji su primali anti TNF α agense. Dijagnoza se zasniva na prisustvu difuznih milijarnih infiltrata na radiogramima grudnog koša ili na skeneru visoke rezolucije ili na prisustvu milijarnih promena u mnogim organima nakon laparoskopije, otvorene hirurgije ili obdukcije. Klinička slika mora biti potvrđena mikobakteriološki, histopatološki i/ili brzim odgovorom na lečenje. Dijagnoza milijarne TB može biti veoma teška, čak i u endemskim područjima, jer klinički simptomi mogu biti nespecifični, a na radiogramima grudnog koša mogu izostati milijarne promene. Zbog toga visok indeks kliničke sumnje treba da bude imperativ za kliničare. Lečenje se sprovodi antituberkulicima u trajanju od 6 meseci osim u slučajevima postojanja rezistentnih oblika tuberkuloze.

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

MULTIREZISTENTNA I EKSTENZIVNO REZISTENTNA TUBERKULOZA - OZBILJAN PRETNJA GLOBALNOM ZDRAVLJU

T. Adžić Vukičević

Multirezistentna tuberkuloza (MDR-TB), predstavlja tuberkulozu uzrokovanu organizmima koji su rezistentni na izonijazid i rifampicin, dva najvažnija antituberkulo-

tika prve linije i predstavlja ozbiljnu pretnju postignutom napretku u kontroli tuberkuloze. Pojava ekstenzivno-rezistentne tuberkuloze (XDR-TB) koja se definiše kao MDR-TB rezistentna takođe i na bilo koji od fluorhinolona i na najmanje jedan od tri injekciona antituberkulotika druge linije (amikacin, kapreomicin ili kanamicin) je još više pojačala ovu pretnju. XDR-TB identifikovana je u svim delovima sveta počev od 2006.godine. Prema najnovijim podacima SZO (Svetske Zdravstvene Organizacije) tokom 2016.g. bilo je 6.3 miliona novih slučajeva tuberkuloze, od čega 600.000 rezistentnih na rifadin, a 490.000 imalo je MDR TB. Ishod lečenja je značajno lošiji kod bolesnika sa XDR-TB nego kod onih sa MDR-TB. Pojava XDR-TB u populacijama sa visokom prevalencom HIV infekcije, prozurokovala je alarmantno visoke stope mortaliteta. Pojava XDR-TB, kao nove pretnje globalnom javnom zdravlju, zahteva hitan odgovor zdravstvenih zvaničnika i zdravstvenih radnika u kordinaciji sa strategijom koja je zacrtana u Stop TB Strategiji.

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

SAVREMENI STAVOVI LEČENJA TUBERKULOZE UKLJUČUJUĆI I REZISTENTNE OBLIKE

D. Marić

Poznato je da je jedna trećina stanonvištva zaražena sojem *M.tuberculosis*. Osnovni lekovi u terapiji tuberkuloze jesu: izonijazid (H), rifampicin (R), pirazinamid (Z),

streptomycin (S), etambutol (E) i tioacetazon. H, R,Z i S su podjednako delotvorni kada se daju intermitentno (2 ili 3 puta nedeljno). U smislu efikasnog lečenja TB moraju se precizno definisati kategorije lečenja, a to su četiri: prva kategorija-novooboleli, druga-recidiv, treća-neuspesno lečenje i lečenje posle prekida i četvrta-hronični slučajevi. Multirezistentna tuberkuloza (MDR-TB), predstavlja tuberkulozu uzrokovanu organizmima koji su rezistentni na H i R, dva najvažnija antituberkulotika prve linije. Ekstenzivno-rezistentne tuberkuloze (XDR-TB) predstavlja MDR-TB rezistentnu takođe i na bilo koji od fluorhinolona i na najmanje jedan od tri injekciona antituberkulotika druge linije (amikacin, kapreomicin ili kanamicin). Za lečenje MDR TB koriste se lekovi iz Grupe 2, odnosno injekcioni antituberkulotici a to su Kanamicin (KM), Amikacin (Am), Kapreomicin (Cm) i Viomicin (Vi). Grupu 3 čine fluorohinoloni Ciprofloksacin (Cfx), Ofloksacin (Ofx), Levofloksacin (Lfx), Moksifloksacin (Mfx). Grupu 4 čine oralni bakteriostatici druge linije, a to su Etionamid (Eto), Protionamid (Pto), Cikloserin (Cs), Terizon (Trd), Para-aminosalicilna kiselina (PAS) i Tioacetazon (Th). U grupi 5 nalaze se lekovi nedovoljno ispitane efikasnosti, koji se ne preporučuju za rutinsku upotrebu, a to su Klofazimin (Cfz), Amoksicilin/Klavulkanat (Amx/Clv), Klaritromicin (Clr) i Linezolid (Lzd). U slučajevima rezistencije na sve navedene antituberkulotike mogu se primeniti lekovi treće linije, a to su Bedaquiline, Delamanid, Clofazimin, Imipenem, Meropenem / Clavulanat, Amoksicilin / Clavulanat, Klaritromicin i visoke doze Izonijazida.

- | | | |
|--|---|---|
| <p>A. Blanka Protić 45 A. Bogdanović 10 A. Đurić Stefanović 24 A. Jović Vraneš 36 A. Opanković 17 A. Pavlović 1 A. Pavlović Marković 31 A. Vidović 7 A.M. Ivanović 24 B. Đikanović 37 B. Filipović 5 B. Jorgačević 29 B. Matejić 35 B. Mihaljević 7 B. Milovanović 40 B. Radnić 17 B. Srdić Galić 4 B. Vukčević Lacković 5 D. Antić 8 D. Cvetković 16 D. Marić 46 D. Marković 41 D. Mašulović 24 D. Mladenović 28 D. Nešić 33 D. Pavlović 22 D. Popadić 44 D. Terzić 42 D. Tomin 7 D. Vučević 27 D. Vuković 34, 44 E. Nestorović 41 E. Stefanova 2 G. Lončar 39</p> | <p>H. Chabriat 1 I. Bilbija 42 I. Damjanjuk 17 I. Likić Lađević 15 I. Marjanović 23 I. Petrović 2 J. Bila 9 J. Drulović 21 J. Jančić 20 J. Janković 36 J. Stojšić 44 J. Todorović 37 J. Zidverc Trajković 3 K. Stefanović 14 L. Puškaš 4 L. Stijak 5 Lj. Konstantinović 34 Lj. Nagorni Obradović 34 M. Aksić 4 M. Bogdanović 16 M. Božić 22 M. Davidović 36 M. Dekleva 38 M. Gojnić Dugalić 13 M. Gotić 10 M. Micev 25 M. Mijajlović 2 M. Mostarica Stojković 20 M. Petronijević 13, 31, 32 M. Šantrić Miličević 35 M. Stojković 23 M. Todorović Balint 9 M. Vesković 28 M. Zlatković 41</p> | <p>N. Cvetinović 39 N. Dimković 38 N. Dragašević Mišković 2 N. Grubor 25 N. Lalić 33 N. Marković Nikolić 39 N. Suvajdžić Vuković 11 P. Miljić 12 R. Ješić Vukičević 29 S. Kačar 42 S. Kadija 13 S. Lukić 31 S. Mazić 33 Š. Mesaroš 3, 21 S. Nikolić 16 S. Pavlović 4 S. Popević 45 S. Putnik 41, 42 S. Savić 18 S. Vrzic Petronijević 14 T. Adžić Vukičević 45 T. Durmić 17 T. Milosavljević 31 T. Milovanović 32 T. Pekmezović 20 T. Radosavljević 27 T. Stojković 2 V. Bjegović Mikanović 35 V. Kostić 1, 2 V. Marić 22 V. Živković 18 Ž. Stamenković 37 Z. Terzić 36</p> |
|--|---|---|

„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). 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, izdavanje, 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 priložene na CD-u u nekom od poznatih formata (bmp, jpg, gif i sl.) ili na sjajnom papiru i treba da su jasne i pogodne za izradu klišea, a tabele da su pregledne. Broj im treba svesti na neophodnu meru. Na njihovoj poleđini treba ispisati prezime i ime autora, naslov rada i njihov redni broj. U tekstu rada treba označiti mesto slike, crteža i tabele (bez ostavljanja praznog prostora), a na posebnom listu treba ispisati i tekstove koji dolaze iznad ili ispod njih, na srpskom i na engleskom jeziku.

Rad treba dostaviti odštampan na papiru i snimljen na 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

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).

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 RADAČ

Sekretar - Secretary:
Prof. dr ZVEZDANA KOJIĆ

Tehnički sekretar:
Dr VIKTORIJA POPOVIĆ

Lektor za srpski jezik:
NATAŠA MICIĆ

Lektor za engleski jezik:
DANKA SINADINOVIĆ

Izdavač i vlasnik:
MEDICINSKI FAKULTET UNIVERZITETA U BEOGRADU

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

Realizacija:
PLANETA PRINT, BEOGRAD

Tiraž:
300 primeraka

Štampanje knjige sažetaka - specijalnog broja časopisa Medicinska istraživanja potpomognuto je sredstvima Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.