

ČASOPIS MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU



MEDICINSKA ISTRAŽIVANJA

UREĐIVAČKI ODBOR - EDITORIAL BOARD

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK - EDITOR-IN-CHIEF

Prof. dr Đorđe Radak

UREDNIK - EDITOR

Prof. dr Aleksandar Ljubić

SEKRETAR - SECRETARY

Prof. dr Zvezdana Kojić

Članovi - Members:

Akademik Miodrag Ostojić
 Akademik Vladimir Kostić
 Akademik Vladimir Bumbaširević
 Akademik Dragan Micić
 Prof. dr Predrag Peško, dopisni član SANU
 Prof. dr Nebojša Lalić, dopisni član SANU
 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
 Doc. dr Ivanka Marković
 Doc. dr Vladimir Trajković
 Asist. dr Petar Otašević
 Asist. dr Vojislav Parezanović

Članovi odbora iz inostranstva:

Members of the board from foreign countries

Евгений Иванович Чазов - Rusija, Russia
 Николай Романович Палев - Rusija, Russia
 Basil D. Thanopoulos - Grčka, Greece
 Nicholas Kastilambros - Grčka, Greece
 Александр Аметов - Rusija, Russia
 Manuel Serrano-Rios - Španija, Spain
 Felipe F. Casanueva - Španija, Spain
 Maria Angelica Milgino - Brazil, Brasil
 Ralf Ferdinand Basting - Nemačka, Germany
 Albert Hofman - Holandija, Netherland
 Guido Macchiarelli - Italija, Italy

TEHNIČKI SEKRETAR

Milanka Ćirić

MEDICINSKA ISTRAŽIVANJA

GODINA 2012.

SADRŽAJ - CONTENTS

VOL. 46. Sveska 1

KARCINOMI PARATIROIDNE ŽLEZDE PARATHYROID CANCER	5
<i>Vladan Živaljević, Aleksandar Diklić, Nevena Kalezić, Milena Kažić, Goran Zorić, Nikola Slijepčević, Katarina Taušanović, Radenko Stojanić, Marija Denović, Vera Sabljak, Vesna Antonijević, Ivan Paunović</i>	
PRIMENA VILLATA SKALE U PROCENI KLINIČKE SLIKE POSTTRROMBOSKOG SINDROMA THE USE OF VILLALTA SCALA IN ASSESSMENT OF CLINICAL SEVERITY OF POST-THROMBOTIC SYNDROME	13
<i>Dragana Pavković, Živan Maksimović</i>	
CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFEKCIJA: ŠTA SE PROMENILO U POSLEDNJIH 10 GODINA CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION: WHAT HAS BEEN CHANGED IN LAST 10 YEARS	20
<i>Nataša Opavski, Zorica Nešić, Nataša Mazić, Miloš Korac</i>	
UTICAJ VELIČINE EKSCIZIJE NA POJAVU METASTAZA KOD MELANOMA INFLUENCE OF SIZE OF EXCISION TO OCCURRENCE OF METASTASES OF MELANOMA	30
<i>Branislava Pušac¹, Predrag Grubor², Despot Branko¹</i>	
VRIJEDNOST ERKERA KOD PREGLEDA RAZVOJNOG POREMEĆAJA KUKA – NAŠA ISKUSTVA VALUE ERKER REVIEW OF DEVELOPMENT OF HIP DISORDER - OUR EXPERIENCE.	36
<i>Grubor Predrag, Marinko Domuzin, Milan Grubor</i>	
PATOFIZIOLOGIJA GOJAZNOSTI PATHOPHYSIOLOGY OF OBESITY	43
<i>Branislava Dobutović, Emina Sudar, Sanja Soskić, Milan Obradović, Dragana Nikolić, Zoran Gluvić, Edita Stokić, Đorđe Radak i Esma R.Isenović</i>	
POČETNA ISKUSTVA U MINIMALNO INVAZIVNOJ HIRURGIJI AORTNOG ZALISKA INITIAL EXPERIENCE IN MINIMALLY INVASIVE AORTIC VALVE SURGERY	55
<i>Petar Vuković, Predrag Milojević, Ivan Stojanović, Ivan Soldatović, Duško Nežić</i>	
LEČENJE PLANOCELULARNOG KARCINOMA KOŽE THE TREATMENT OF PLANOCELLULAR SKIN CARCINOMAS	60
<i>Darko Lukić, Jadran Bandić, Nenad Babić, Predrag Lazić, Duško Vasić, Nikola Gavrić, Vladimir Gužvić</i>	

ODNOS PREMA ŠTETNIM EFEKTIMA SUNČANJA I UČESTALOST PIGMENTNIH KOŽNIH PROMENA, KOD SREDNJOŠKOLSKE OMLADINE U DERVENTI (RS) ATTITUDE TOWARD THE DAMAGING EFFECTS OF SUN AND FREQUENCY PIGMENTARY CHANGES OF SKIN AT SECONDARY SCHOOL STUDENTS IN DERVENTA (RS).	66
<i>Darko Lukić, Jadran Bandić, Nenad Babić, Duško Vasić, Predrag Lazić, Nikola Gavrić</i>	
SAVREMENA TERAPIJA HRONIČNE URTIKARIJE CURRENT THERAPY OF CHRONIC URTICARIA	73
<i>Žikica Jovičić, Sanvila Rašković i Mirjana Bogić</i>	

1) Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

2) Centar za endokrinu hirurgiju Kliničkog centra Srbije, Beograd

KARCINOMI PARATIROIDNE ŽLEZDE

PARATHYROID CANCER

Vladan Živaljević^{1,2}, Aleksandar Diklić^{1,2}, Nevena Kalezić^{1,2}, Milena Kažić², Goran Zorić², Nikola Slijepčević², Katarina Taušanović², Radenko Stojanić², Marija Denović², Vera Sabljak², Vesna Antonijević², Ivan Paunović^{1,2}

Abstract: Parathyroid cancer is a very rare entity of unknown aetiology. They represent only 0.005% of all malignancies. That is, one in 20 thousand cancer patients will have parathyroid cancer. It is even rarer in patients with secondary hyperparathyroidism, therefore there have been only 20 cases reported in the literature until now. It appears in about 1% of patients with primary hyperparathyroidism with a tendency for a further decline. This percent was higher before, but because of routine blood testing of calcium levels the diagnosis of primary hyperparathyroidism is made in time before the malignant alteration of the tumour. It appears also in patients with the sporadic form or familial form of hyperparathyroidism. Sex distribution is relatively equal and it appears most often in the fifth and sixth decade of life. Preoperatively, parathyroid cancer could be suspected if there are extremely high values of calcium and PTH present. Rarely is the tumour palpable or has cervical lymphadenopathy present. Pathohistological findings are non specific, therefore intraoperative findings of infiltrative growth and metastatic deposits are the most valid criteria for determining malignancy. Surgery remains central in the management of patients with parathyroid carcinoma. Surgical treatment consists of surgical excision of the tumour with all involved structures, usually resection of the strap muscles and ipsilateral lobectomy of the thyroid gland. Cervical lymph nodes are dissected if metastases are present. Data on other means of treating parathyroid cancer (radiotherapy and chemotherapy) and their prognosis are uncertain since they are based on individual cases and small series of patients. At the Centre for endocrine surgery of the Clinical Centre of Serbia we found parathyroid cancer in nine operated patients for a period of ten years.

Sažetak: Karcinomi paratiroidne žlezde su veoma retki tumori, nepoznate etiologije. Među svim malignim tumorima oni zauzimaju svega 0,005%. Odnosno jedan od 20 hiljada onkoloških bolesnika ima karcinom paratiroidne žlezde. Javljaju se veoma retko kod osoba sa sekundarnim hiperparatiroidizmom pa je u ovoj grupi obolelih do sada u literaturi opisano tek nešto više od 20 slučajeva. Među obolelima sa primarnim hiperparatiroidizmom karcinom predstavlja njegovu patohistološku osnovu u oko 1% slučajeva sa tendencijom daljeg pada. Taj procenat je ranije bio nešto veći ali se zahvaljujući rutinskom održivanju kalcijuma dijagnoza primarnog hiperparatiroidizma postavlja ranije pre maligne alteracije tumora. Javlja se i kod osoba sa sporadičnom formom i familijarnom formom bolesti. Javlja se podjednako kod osoba oba pola, najčešće u petoj i šestoj deceniji života. Pre operacije se na karcinom paratiroidne žlezde može posumnjati na osnovu izrazito visokoe vrednosti paratiroidnog hormona u serumu i izrazite hiperkalcemije. Retko je tumor palpabilan i praćen cervikalnom limfadenopatijom. Histopatološki je nespecifičan pa su kolani infiltrativni rast i sekundarni depoziti najpouzdaniji pokazatelji maligne prirode tumora. Osnovni vid lečenja je diurška ekstirpacija tumora sa zahvaćenim strukturama, najčešće uz resekciju podhioidne muskulture i lobektomiju ispilateralnog lobusa štitaste žlezde. U slučaju da su prisutne metastaze u cervikalnim limfnim nodusima radi se njihova disekcija. Podaci o drugim vidovima lečenja (radioterapiji i hemioterapiji) i prognozi su nepouzdati jer su zasnovani na pojedinačnim slučajevima i manjim serijama obolelih. U Centru za endokrinu hirurgiju, KCS u Beogradu, u proteklih 10 godina, karcinom paratiroidne žlezde je otkriven kod 9 operisanih.

Uvod

Primarni hiperparatiroidizam (HPT) je uzrokovan u najvećem broju slučajeva paratiroidnim adenomom ili hiperplazijom, ali može biti izazvan i paratiroidnim karcinomom što predstavlja izuzetno redak entitet (1-3). Predstavlja 0.5-5% svih uzroka za paratiroidnim hormonom indukovanom hiperkalcemijom (4, 5). Karcinom paratiroidne žlezde može se naći i kod sekundarnog HPT, doduše izuzetno retko (3, 6, 7). Takođe, ovaj karcinom predstavlja najređi oblik maligniteta endokrinog sistema. Među svim malignim tumorima oni zauzimaju svega 0,005% (8). Malo je podataka o prirodnom toku bolesti kao i o prognostičkim faktorima ovog karcinoma (2, 8). Etiologija nije poznata, ali postoje studije koje su ukazale na povezanost sa prethodnom radijacionom terapijom regije vrata, sa hiperparatiroidizmom-Jaw tumor sindromom (HPT-JT), kao i sa familijarnim HPT, i to naročito sa familijarnim izolovanim HPT koji nije deo multiple endokrine neoplazije tip I (MEN I) (2, 8, 10). Takođe, pojedine studije su pokazale da inaktivacija MEN I gena ne učestvuje u značajnoj meri u patogenezi paratiroidnog karcinoma (11). Do danas, koliko je nama poznato postoje objavljeni samo prikazi slučajeva ili serije prikaza slučajeva pacijenata sa paratiroidnim karcinomom. Cilj našeg rada je bio da se analizira učestalost i osnovne demografske i kliničke karakteristike pacijenata koji su operisani zbog paratiroidnog karcinoma u nasoj ustanovi.

Materijal i Metod

Ova studija prikazuje rezultate rada naše Klinike. U studiju su uključeni i analizirani podaci svih pacijenata koji su lečeni zbog HPT u Centru za endokrinu hirurgiju Kliničkog Centra Srbije u Beogradu u periodu od januara 2000. godine do decembra 2007. godine, i koji su imali minimum period praćenja od 12 meseci. Tokom ovog perioda biohemijske analize i dijagnostičke vizualizacione metode su bile relativno konstantne i komparabilne. Istorije bolesti, laboratorijske analize, operativni nalazi, patohistološki izveštaji kao i nalazi kontrolnih pregleda su pregledani. Nedostajući podaci su kompletirani direktnim kontaktiranjem operisanih pacijenata ili njihovih srodnika. Osnovne demografske karakteristike i učestalost pacijenata sa paratiroidnim karci-

nomom koji su hirurški lečeni u Centru su analizirani. Svi ovi pacijenti su evaluirani, lečeni i praćeni u Centru za endokrinu hirurgiju. Kod svih pacijenata dijagnoza paratiroidnog karcinoma je postavljena na osnovu kliničkog nalaza, lokalno invazivnog rasta (tumor adheriran za okolna tkiva), i/ili prisustvo udaljenih metastaza, kao i patohistoloških kriterijumima koje su postavili Shantz and Castleman (12) koji podrazumevaju prisustvo slojeva tumorskih ćelija grupisanih u lobularne oblike koji su međusobno odvojeni gustim fibroznim trabekulama sa kapsularnom ili vaskularnom invazijom, nekrozom i/ili mitotskim figurama. Biohemijski nalazi kalcemije, fosfatemije i paratiroidnog hormona (PTH) su zabeleženi preoperativno pri prvom pregledu kao i postoperativno u toku perioda praćenja. Analiza intaktnog PTH (iPTH) je standardno korišćena metoda za utvrđivanje nivoa PTH u krvi. Mi smo se vodili Shantz and Castleman-ovim (12) kriterijumom prema kome paratiroidni karcinom ima tri stadijuma. Stadijum I je lokalno neinvazivna bolest, koja je patohistološki definisana kao karcinom ali zahvata samo paratiroidnu žlezdu. Stadijum 2 je lokalno invazivna bolest definisana mikroskopski ili makroskopski invazivnim rastom koji zahvata okolna tkiva van paratiroidne žlezde kao što su masno tkivo, mišići, štitasta žlezda ili ezofagus. Stadijum 3 predstavlja metastatsku bolest koja se odlikuje metastazama u udaljenim organima. Period remisije je definisan kao period od trenutka dijagnostifikovanja do trenutka dokumentovanja relapsa bolesti u mesecima. Relaps bolesti se identifikuje sa trenutkom novo nastale hiperkalcemije i povišenim vrednostima PTH ili ukoliko se otkriju udaljene metastaze. U statističkoj analizi korišćena je deskriptivna statistika, uključujući učestalosti, srednje vrednosti, standardna devijacija (SD), opseg i mediana.

Rezultati

Raspodela prema polu za pacijente operisane zbog primarnog i sekundarnog HPT-a je prikazana u Tabeli 1. Među pacijentima operisanim zbog benignog primarnog HPT-a (hiperplazija i adenom), 87.5% su bile žene a 12.5% muškarci, dok je među pacijentima sa paratiroidnim karcinomom bilo 57.1% muškaraca i 42.9% žena. Zanimljivo je da je među svim muškim

pacijentima koji su operisani zbog primarnog HPT-a, karcinom nađen u 9.3% slučajeva (4 od 43 pacijenta). Raspodela po polu među pacijentima koji su operisani zbog sekundarnog HPT-a je bila maltene identična, 56.1% muškaraca i 43.9% žena. Kod jednog muškog pacijenta patohistološki nalaz je pokazao paratiroidni karcinom jedne paratiroidne žlezde, dok su ostale tri paratiroidne žlezde bile hiperplastične.

Tabela 1. Raspodela po polu kod pacijenata operisanih zbog pHPT

	Paratiroidni karcinom		Benigni primarni HPT* (adenom ili hiperplazija)	
	Broj pacijenata	Učestalost %	Broj pacijenata	Učestalost %
Muškarci	4	57.1	39	12.5
Žene	3	42.9	272	87.5
Ukupne	7	100	311	100

* HPT - hiperparatiroidizam

Raspodela po uzrastu pacijenata operisanih zbog benignog primarnog HPT-a prikazana je u Grafikonu 1. Njihova starost u trenutku operacije je bila (srednja vrednost +/- SD) 51.5 +/- 12.5, srednja vrednost 52 godine.

Grafikon 1.

Demografske i kliničke karakteristike pacijenata koji su klinički i patohistološki verifikovani kao paratiroidni karcinomi, zajedno sa biohemijskim analizama i nalazima vizualizacionih metoda, su prikazani u Tabeli 2. Pet pacijenata su bili muškarci (62.5%) a tri žene (37.5%), sa muško-ženskim odnosom 1.67:1. Starost pri inicijalnoj dijagnozi (srednja vrednost +/- SD) je bila 53 +/- 11.5 godina, srednja vrednost 55.5 godina (opseg 38-69). Jedan pacijent je imao sekundarni HPT, dok su svi drugi imali primarni HPT. Srednja vrednost PTH je bila 1530 +/- 958 pg/ml (200-3000 pg/

ml). Samo su dva pacijenta imala PTH nivo ispod 1000 pg/ml. Nivo kalcijuma je bio visok kod svih pacijenata osim kod pacijenta sa sekundarnim HPT. Kod sedam pacijenata sa primarnim HPT, srednja vrednost kalcijemije je bila 3.53mmol/l +/- 0.47mmol/l (2.98-4.25mmol/l), srednja vrednost 3.49mmol/l. Fosfatemija je bila niska, 0.65mmol/l +/- 0.25mmol/l (0.45-1.17mmol/l), srednja vrednost 0.60mmol/l. Fosfatemija preko 1mmol/l (1.17mmol/l) je nađena samo kod pacijenata koji su imali najviše vrednosti kalcijuma 4.25mmol/l. Preoperativno svi pacijenti su podvrgnuti lokalizacionoj dijagnostici, osim pacijenta sa sekundarnim HPT-om. Uvećane paratiroidne žlezde su lokalizovane koristeći sestamibi scintigrafiju uz primenu ultrazvuka ili NMR-a (nuklearna magnetna rezonanca) ili CT (kompjuterizovana topografija) kod četiri pacijenata, dok su kod ostalih troje pacijenata uvećane paratiroidne žlezde viđene koristeći samo ultrazvuk. Svi pacijenti su bili sa tegobama. Pet pacijenata je navelo kao tegobu umor i malaksalost, pet pacijenta gubitak težine i anoreksiju, tri pacijenta bol u kostima, mišićima i zglobovima i četvoro digestivne tegobe. Od organa najčešće su bili pogođeni bubrezi i koštani skelet. Četiri pacijenata je imalo nefrolitijazu ili nefrokalcinozu. Osim pacijenta sa sekundarnim HPT-om, čija je osnovna bolest renalna insuficijencija, jedan pacijent sa primarnim HPT-om je imao povišene vrednosti uree i kreatinina u krvi. Jedan pacijent je razvio akutni pankreatitis. Jedan pacijent je imao hiperkalcemijsku krizu. Svi, osim jednog, su imali anemiju. Jedan pacijent je klinički dijagnostifikovan sa hiperparatiroidizmom-jaw tumour sindromom, ali nije učinjeno genetsko testiranje, te nema potvrde da ima HRPT2 mutaciju.

Tabela 2. Demografske i kliničke karakteristike pacijenata sa paratiroidnim karcinomom sa biohemijskim i vizualizacionim nalazima

Pacijent	1	2	3	4	5	6	7
Pol	žensko	muško	žensko	žensko	muško	muško	muško
Uzrast	55	59	57	51	61	38	33
PTH (pg/ml)	2690	1289	716	200	>3000	>1000	>2500
Ca (mmol/l)	3.8	2.98	3.92	3.09	3.2	3.49	4.25
PO4 (mmol/l)	0.7	0.47	0.45	0.68	/	0.49	1.17
Bez simptoma	ne	ne	ne	ne	ne	ne	ne
Umor	da	ne	da	da	da	da	da
Gubitak težine	da	ne	da	ne	da	da	da
Otežan hod	da	da	ne	ne	da	ne	ne
Bol u kostima	da	da	ne	ne	da	ne	ne
Bol u zglobovima	da	da	ne	ne	da	ne	ne
Opstipacija	ne	ne	ne	ne	ne	da	ne
Dispepsija	da	ne	ne	ne	da	da	da
Nefrolitijaza/ Nefrokalcinoza	ne	ne	da	da	da	da	da
Renalna insuficijencija	da	ne	da	ne	ne	da	da
Metabolička bolest kostiju	ne	da	ne	ne	da	ne	da
HPT-JT ²	ne	ne	ne	ne	ne	ne	da
Pankreatitis	ne	ne	ne	ne	ne	da	ne
Anemija	da	da	da	ne	da	da	da
Hiperkalcemička kriza	ne	ne	da	ne	ne	ne	ne
MIBI ³	ne	ne	da	da	ne	da	da
Vizualizacioni nalaz (UZ ⁴ , CT ⁵ , NMR ⁶)	da	da	da	da	da	da	da

¹HPT - hiperparatiroidizam

²HPT-JT - hiperparatiroidizam-Jaw tumor sindrom

³MIBI - MIBI scintigrafija

⁴UZ - ultrazvuk

⁵CT - kompjuterizovana topografija

⁶NMR - nuklearna magnetna rezonanca

Niko nije imao u anamnezi podatak da je primao radijacionu terapiju u regionu vrata. Nijedan pacijent nije imao sindrom multiple endokrine neoplazije ili pozitivnu porodičnu anamnezu za hiperparatiroidizam. Dva pacijenta su bila pušači, četiri su konzumirala alkohol, jedan je konzumirao alkohol i pušio, a samo jedan nije ni pio ni pušio. Karakteristike paratiroidnih karcinoma, tip operacije koji je sproveden, kao i nastale komplikacije prikazane su u Tabeli 3. Intraoperativno, kod dva pacijenata je utvrđen stadijum 1 bolesti, a kod šest drugih je bio stadijum 2 bolesti. Minimalna učinjena operacija je bila ekstirpacija paratiroidnog tumora, i to kod dva pacijenata u stadijumu 1 bolesti, dok je kod svih drugih učinjena paratiroidektomija sa enblok resekcijom svih zahvaćenih tkiva. Kod četiri pacijenata je uklonjen paratiroidni tumor

zajedno sa ipsilateralnim tiroidnim lobusom, podhiodnom muskulaturom, paratrahealnim limfonodusima kao i ostalim zahvaćenim mekim tkivom. Kod dva pacijenata je učinjena paratiroidektomija zajedno sa tiroidektomijom zbog izmenjene štitaste žlezde (Hašimoto tiroiditis i polinodозна struma). Disekcija limfonodusa je učinjena uz enblok resekciju kod pacijenta sa sekundarnim HPT-om, ali definitivni patohistološki nalaz nije pokazao metastaze. Jedan pacijent je operisan dva puta u roku od mesec dana. Tokom pve operacije tri paratiroidne žlezde su uklonjene i definitivni patohistološki nalaz je pokazao nodularnu hiperplaziju. Postoperativno perzistira hiperkalcemija, te je učinjena MIBI scintigrafija koja je pokazala pojačano nakupljanje intratorakalno. Pacijent je reoperisan. Učinjena je parcijalna resekcija sternuma i paratiroidni karcinom je pronađen intratorakalno i uklonjen. Obzirom da je druga operacija učinjena u okviru mesec dana od prve operacije svrstana je u inicijalnu operaciju. U našoj seriji paratiroidni karcinom je bio lokalizovan u predelu donjih paratiroidnih žlezda ili u medijastinumu. Srednja

vrednost promera tumora je bila 35 +/- 7.5mm (23-45mm), srednja vrednost 34mm. Srednja vrednost mase je bila 10.6 +/- 7.5g (4-26g), srednja vrednost 8.1g. Za sve pacijente je bila neophodna

postoperativna nadoknada kalcijuma. Jedan pacijent je kao postoperativnu komplikaciju imao trajnu jednostranu paralizu glasnice.

Tabela 3. Karakteristike paratiroidnog karcinoma, učinjena hirurška procedura i komplikacije kod pacijenata operisanih zbog paratiroidnog karcinoma

Pacijent	1	2	3	4	5	6	7
Lokalizacija karcinoma	sin.inf.	dex.inf.	dex.inf.	sin.inf.	dex.inf.	dex.inf.	mediast.
Veličina (mm)	45	30	35	31	23	38	33
Masa (g)	26.0	8.0	7.1	3.8	4.3	9.5	8.2
Stadijum	II	II	II	II	II	I	II
Hirurška procedura	EB	EB	EB	EB	EB	CE	CE
Disekcija vrata	ne	ne	ne	ne	ne	ne	ne
Operacija u dva akta	ne	ne	ne	ne	ne	ne	da
Postoperativna paraliza NR	ne	da	ne	ne	ne	ne	ne
Supstitucija kalcijumom postoperativno	da	da	da	da	da	da	da

sin. inf. – donja leva paratiroidna žlezda
 dex.inf. – donja desna paratiroidna žlezda
 mediast. – medijastinum

EB – en blok resekcija
 CE – kompletna ekscizija paratiroidnog karcinoma
 NR – rekurentni nerv

Praćenje, postoperativna terapija i ishod pacijenata koji su operisani zbog paratiroidnog karcinoma su prikazani u Tabeli 4. Prosečno praćenje je bilo 47 meseci (12-83 meseci), Šest od osam pacijenata su zahtevali trajnu supstituciju kalcijumom. Jedan pacijent je imao blago povišene vrednosti kalcijuma od 2.79mmol/l i povišenu vrednost PTH-a od 294 pg/ml. Dva pacijenata su preminuli zbog drugih bolesti (57 i 44 meseca nakon operacije). Jedan od njih je bio pacijent

sa sekundarnim HPT-om i njegova smrt je bila posledica njegove osnovne boleti BEN (Balkanska endemska nefropatija). Kod drugog pacijenta su pronađene udaljene metastaze u kostima (u nozi), ali je imao normalan nivo kalcium u krvi mesec dana pre nego je preminuo zbog CVI (cerebrovaskularni inzult). Pet pacijenata je bilo u remisiji. Prosečan period remisije (PR) je bio 46 +/- 25 meseci (12-84 meseci), prosečno 41 mesec.

Tabela 4. Postoperativna terapija i ishod pacijenata sa paratiroidnim karcinomom

Pacijent	1	2	3	4	5	6	7
Praćenje (meseci)	84	83	12	38	44	28	30
Trajna supstitucija kalcijuma	da	ne	da	da	da	ne	da
Ca (mmol/l)	2.66	2.79	2.07	2.68	/	2.35	2.16
PO4 (mmol/l)	1.00	0.83	0.96	/	/	/	1.23
PTH (pg/ml)	87.1	294.3	/	19.6	/	/	<3.00
Remisija (meseci)	84	77	12	38	43	28	30
Udaljene metastaze	ne	ne	ne	ne	da	ne	ne
Ishod	Ž/REM	Ž/REL	Ž/REM	Ž/REM	U/drugo	Ž/REM	Ž/REM

Ž/REM – živ i u remisiji
 Ž/REL – živ i ima relaps bolesti
 U/drugo – umro zbog drugih razloga

Ova grupa pacijenata predstavlja iskustvo naše klinike sa paratiroidnim karcinomom i benignim hiperparatiroidizmom za period od januara 2000. godine do decembra 2007. godine. Prema dostupnoj objavljenoj literaturi i radovima

raspodela po polu jednaka kod pacijenata sa paratiroidnim karcinomom, ili je češća je kod muškog pola, što je suprotno benignom primarnom hiperparatiroidizmu gde je odnos žene prema muškarcima 3:1 (1-3, 8, 13). U našoj studiji žensko muški odnos za benigni primarni HPT je bio 7:1, dok je paratiroidni karcinom bio češći kod muškaraca, kao što su Busaidy et al. i

Kebebew et al. pokazali u svojim studijama (8, 14). Podaci iz literature pokazuju da je prosečna starost pacijenata sa paratiroidnim karcinomom za deset godina manja u odnosu na pacijente sa benignim primarnim HPT-om. Najveći broj tih pacijenata se otkriva u petoj i šestoj dekadi života (1, 2, 4, 8, 13). U našoj studiji, prosečna starost u trenutku postavljanja dijagnoze iznosila je 53 godine, što je u korelaciji sa studijama sprovedenim u SAD-u (1, 4, 13), ali je to takođe bila približna vrednost prosečne starosti i kod pacijenata koji su operisani zbog benignog primarnog HPT-a (51.5 godina) u našoj Klinici. Radijaciona terapija u predelu vrata se navodi u literaturi kao mogući etiopatogenetski činilac za nastanak paratiroidnog karcinoma (2, 3, 8), ali u našoj studiji nijedan pacijent nije bio izložen radijacionoj terapiji regiona vrata. Otkriveno je da je tumor supresor gen HRPT2 udružen sa HPT-JT sindromom, a ovaj sindrom je često udružen sa paratiroidnim karcinomom (2, 9). Za jednog od naših pacijenata je postojala sumnja da ima ovaj sindrom ali nije izvršeno genetičko ispitivanje. Takođe se smatra da je paratiroidni karcinom udružen sa familijalnim HPT-om (2, 3), ali mi nismo imali pacijenata sa familijalnim HPT-om. Svi naši pacijenti, sem jednog, su imali primarni HPT. Paratiroidni karcinom kod sekundarnog HPT-a je izrazito redak. Opisan je samo kod nekolicine pacijenata u prikazima slučajeva kod pacijenata u terminalnoj fazi bubrežne insuficijencije. Nisu utvrđene neke preoperativni klinički znaci koji bi ukazali kod pacijenta sa hemodijalizi da li imaju paratiroidni karcinom ili hiperplaziju. Obzirom da kod renalne insuficijencije postoji tendencija da se snižava nivo kalcijuma u krvi, moguće je da ovi pacijenti imaju povoljniji klinički tok (6, 15). Svi naši pacijenti sa paratiroidnim karcinomom, osim jednog, su imali vrednosti kalcijuma u krvi preko 3 mmol/l, što je u korelaciji sa prethodno objavljenim radovima (1, 3, 4, 8, 16, 17). Pacijenti sa paratiroidnim karcinomom imaju ekstremno visok nivo PTH, u opsegu od 3-31 (prosečno 10) puta veću vrednost od gornje granice primenjene metode za određivanje ove vrednosti. Nasuprot njih, pacijenti sa benignim primarnim HPT-om imaju vrednosti PTH koje su do dva puta veće nego gornja granica normalne vrednosti (1-4). U našoj studiji, šest od osam pacijenata je imalo jako visoke vrednosti PTH, preko 1000 pg/ml, što predstavlja 14 puta veću vrednost od gornje granice

normalnih vrednosti. Prosečna vrednost PTH je bila 22 puta veća od gornje granice normalnih vrednosti. Na osnovu ekstremno visokih vrednosti serumskog kalcijuma i PTH u našoj studiji mogli smo preoperativno da posumnjamo na paratiroidni karcinom. Ipak, svi pacijenti su dijagnostifikovani da imaju paratiroidni karcinom na osnovu intraoperativnog nalaza i definitivnog patohistološkog nalaza. Primarni tumor je bio lokalizovan u donjoj paratiroidnoj žlezdi ili u mediastinumu kod svih pacijenata. Ne možemo sa stoprocentnom sigurnošću da tvrdimo da su to zaista bile donje paratiroidne žlezde jer postoji mogućnost da su to u stvari gornje koje su se zbog svoje mase spustile te su lokalizovane niže u odnosu na svoju uobičajenu poziciju. Svakako, i u drugim studijama je ocenjeno da je predilekciono mesto za nastanak paratiroidnog karcinoma u donjoj paratiroidnoj žlezdi (8, 16).

Hirurgija zauzima centralnu ulogu u lečenju paratiroidnog karcinoma. Ranije objavljeni radovi su dokumentovali visok nivo nastanka lokalnog recidiva paratiroidnog karcinoma, čak u 40-60% pacijenta u toku pet godina. Smatra se da je glavni uzrok tako visokog procenta ustvari lokalna implantacija paratiroidnog tkiva i nedovoljno opsežna hirurška intervencija (18, 20). Opsežnost resekcije koja je neophodna za povoljan klinički ishod nije jasna, ali se smatra da najbolju mogućnost za izlečenje pruža en blok resekcija svih zahvaćenih tkiva, a to uključuje barem ipsilateralni lobus štitaste žlezde i zahvaćene pothodne mišiće ili druge strukture (1-3, 8, 13, 14). U literaturi su suprostavljeni stavovi u odnosu na zahvaćenost limfonodusa i njihovu disekciju. Neki autori dokumentuju da čak u 32% slučajeva postoje prisustne metastaze u regionalnim limfnim nodusima (13, 16), dok drugi smatraju da ovaj karcinom ne daje metastaze u regionalne limfatike, ili ih daje izuzetno retko, do 5% (2, 3, 12, 17). Tako da ne postoji jasan stav da li je neophodno u toku inicijalne operacije i rutinski uraditi i disekciju limfnih nodusa. U načelu treba uraditi disekciju limfnih nodusa ako je očigledna njihova zahvaćenost (1, 12). Metastaze u regionalnim limfnim nodusima mogu biti uzrok lokalnog recidiva bolesti (17). Stoga, preoperativna sumnja i intraoperativno prepoznavanje paratiroidnog karcinoma su ključne kako bi se obavila adekvatna operacija,

a naročito kako bi se izbegla ruptura tumorske kapsule i rasejavanje malignih ćelija (17, 18).

Uloga radijacione terapije ostaje predmet iskusije. Najveći broj objavljenih studija koje se bave ovom temom smatra da paratiroidni karcinom nije radio-senzitivan tumor, te da radijaciona terapija ne može uticati na rast tumora, kao ni da ne može dovesti do smanjenja hormonske produkcije (3, 16, 19, 21). Ipak, neke studije navode da je pojava lokalnog recidiva ređa kod pacijenata koji su nakon inicijalne operacije primili adjuvantnu radioterapiju (8, 22). Takođe je primećeno, doduše na malom broju pacijenata sa relativno kratkim praćenjem, da u slučaju visokog rizika za pojavu lokalnog recidiva (intraoperativno ruptura tumorske kapsule ili primenjena nedovoljno opsežna hirurška procedura), postoperativna primena radijacione terapije poboljšava klinički ishod i produžava period remisije (2, 22). Upotreba radijacione terapije u lečenju metastaza na kostima kako bi se ublažio bol nije pokazalo zadovoljavajuće rezultate (2). Hemoterapija takođe nije pokazala klinički zadovoljavajuće rezultate (2, 3, 14, 21). U našoj studiji, kod jednog pacijenta sa sekundarnim HPT-om, učinjena je disekcija limfnih nodusa i en blok resekcija okolnog zahvaćenog tkiva, ali definitivni histopatološki nalaz nije pokazao metastatsku bolest. Radijaciona terapija ili hemoterapija nije korišćena kod naših pacijenata. Rezultati su nam dosta dobri, iako nam je serija pacijenata mala i imamo relativno kratko praćenje. Paratiroidni karcinom ima tendenciju ka relapsu bolesti. Ima često indolentan, ali progresivan tok bolesti. Recidiv se najčešće javlja u vratu i okolnom tkivu. Hiperkalcemija je inicijalni znak koji

ukazuje na pojavu recidiva, te se određivanje vrednosti PTH-a i kalcijuma u krvi može koristiti kao tumorski markeri (2, 3, 8, 14). Pacijenti sa rezidualnom ili rekurentnom bolešću zahtevaju primenu lokalizacione dijagnostike uključujući ultrazvuk, CT, NMR, MIBI scintigrafiju ili PET pretragu. Kada god je moguće u ovim slučajevima potrebno je pacijenta reoperisati (2). Kod pacijenata sa neoperabilnom bolešću, od najvećeg značaja postaje lečenje hiperkalcemije. Uobičajen vid lečenja je intravenska primena tečnosti, diuretika i antiresorptivnih agenasa (bisfosfonati, galium ili mitramicin) koji pomažu da se reguliše ili barem umanje hiperkalcemija. Primena kalcimimetika koji umanjuju PTH sekreciju bolje sprečavaju nastanak komplikacija i bolje utiču na preživljavanje kod pacijenata sa neizlečivom bolešću (2, 23). Morbiditet i mortalitet kod paratiroidnog karcinoma najviše zavise od sekrecije PTH i hiperkalcemije, a ne toliko od samog tumora. Metaboličke komplikacije kao posledica hiperkalcemije mogu biti životno ugrožavajuće (2, 8, 14). Petogodišnje relativno preživljavanje varira od 40-86%, a desetogodišnje relativno preživljavanje varira od 49-77%, prema dostupnim objavljenim podacima (3, 8, 13, 20).

Zaključak

Obzirom da je paratiroidni karcinom izuzetno redak malignitet, i obzirom da ne postoje jasni algoritmi za lečenje ovakvih pacijenata treba sprovesti multicentričnu studiju koja bi uključila veći broj pacijenata i duži period praćenja kako bi se mogli izvesti odgovarajući relevantni zaključci.

Literatura

1. Wynne AG, van Heerden J, Carney JA, et al. Parathyroid carcinoma: clinical and pathologic features in 43 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 197-205.
2. Busaidy N.L, Jimenez C, Habra M.A. et al. Parathyroid Carcinoma: A 22-year Experience. *Head & Neck* 2004; 26: 716-726.
3. Robert J, Trombetti A, Garcia A. et al. Primary Hyperparathyroidism: Can Parathyroid Carcinoma Be Anticipated on Clinical and Biochemical Grounds? Report of Nine Cases and Review of the Literature. *Annals of Surgical Oncology* 2005; 12: 526-532.
4. Mittendorf E.A, McHenry C.R. Parathyroid Carcinoma. *Journal of Surgical Oncology* 2005; 89: 136-142.
5. Shane E. Parathyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 485-493.
6. Ou HY, Hung WH, Yu EH, et al. Variability of Clinical Presentations in Three Cases of Parathyroid Carcinoma. *J Formos Med Assoc* 2003; 102: 266-269.
7. Hundahl S, Fleming I, Fremgen A, et al. Two Hundred Eighty-Six Cases of Parathyroid Carcinoma Treated in the U.S. between 1985-1995. *Cancer* 1999; 86: 538-544.
8. Cavaco B.M, Barros L, Pannett A.A.J. et al. The Hyperparathyroidism-jaw Tumor Syndrome in a Portuguese Kindred. *Q J Med* 2001; 94: 213-222.
9. Wassif WS, Moniz CF, Friedman E, et al. Familial isolated hyperparathyroidism: a distinct genetic entity with an increased risk of parathyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 77:1485-1489.
10. Imanishi Y, Palanisamy N, Tahara H, et al. Molecular pathogenetic analysis of parathyroid carcinoma. *J Bone Miner Res.* 1999. 14 (Suppl 1):S405.
11. Kebebew E, Arici C, Duh QY, et al. Localization and Reoperation Results for Persistent and Recurrent Parathyroid Carcinoma. *Arch Surg.* 2001; 136: 878-885.
12. Schantz A, Castleman B. Parathyroid carcinoma: a study of 70 cases. *Cancer.* 1973; 31: 600-605.
13. Silverberg S.J, Rubin M.R, Faiman C. et al. Cinacalcet Hydrochloride Reduces the Serum Calcium Concretion in Inoperable Parathyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3803-3808.
14. Holmes EC, Morton DL, Ketcham AS. Parathyroid carcinoma: a collective review. *Ann Surg.* 1969. 169: 631-640.
15. Zivaljevic V, Krgovic K, Tatic S, et al. Parathyroid cancer in a hemodialysis patient: a case report. *Tumori.* 2002. 88 (5): 430-433.
16. Miki H, Sumitomo M, Inoue H, et al. Parathyroid carcinoma in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis. *Surgery.* 1996. 120:897-901.
17. Obara T, Fujimoto Y. Diagnosis and treatment of patients with parathyroid carcinoma: an update and review. *World J Surg.* 1991. 15: 738-744.
18. Shane E, Bilezikian J. Parathyroid carcinoma: a review of 62 patients. *Endocrinol Rev.* 1982. 3: 218-226.
19. Sandelin K, Auer G, Bondeson L, et al. Prognostic factors in parathyroid cancer: a review of 95 cases. *World J Surg* 1992. 16:724-731.
20. Khan M.W, Worcester E.M, Straus II F.H, et al. Parathyroid carcinoma in secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Journal of the American College of Surgeons.* 2004. 199: 312-319.
21. Pelizzo MR, Piotto A, Beramasco A, et al. Parathyroid carcinoma. Therapeutic strategies derived from 20 years experience. *Minerva Endocrinol.* 2001. 26: 23-29.
22. Sanchez S.A, Iglesias A.M.A. Diagnostic-therapeutic management of parathyroid carcinoma. *An Med Interna.* 2002. 19: 644-648.
23. Chow E, Tsang RW, Brierley JD, et al. Parathyroid carcinoma – The Princess Margaret Hospital experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998. 41: 569-572.

Specijalna bolnica za interne bolesti u Mladenovcu¹
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu², Klinika za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije³

PRIMENA VILLATA SKALE U PROCENI KLINIČKE SLIKE POSTTRROMBOTSKEG SINDROMA

THE USE OF VILLALTA SCALA IN ASSESSMENT OF CLINICAL SEVERITY OF POST-THROMBOTIC SYNDROME

Dragana Pavković¹, Živan Maksimović^{2,3}

Sažetak: Post-trombotski sindrom (PTS) je česta komplikacija koja prati trombozu dubokih vena (TDV). Razvija se u oko 20 do 50% bolesnika nakon TDV, a kod 2-3% bolesnika može imati težu kliničku formu po tzv CEAP klasifikaciji. PTS je hronično oboljenje koje onesposobljava bolesnika, utiče na kvalitet života, i ima značajne socioekonomske posledice. Da bi se procenila težina PTS, uvedena je Villalta skala kao pouzdana i validna mera. Villalta skala je pogodna i za procenu terapijskih efekata primenjenih terapijskih sredstava (graduane elastične kompresivne čarape, venotonici, itd.).

Ključne reči: *Post-trombotski sindrom, Villalta skala*

Summary: Post-thrombotic syndrome (PTS) is a common complication associated with deep vein thrombosis (DVT). Develops in 20% to 50% of patients after DVT, and 5-10% of patients can develop severe PTS. It is chronic disease which is debilitating for the patient, has influence on patients quality of life and important socioeconomic consequences. To assess the severity of PTS, Villalta scale was introduced as a reliable and valid measure. Villalta scale is suitable for evaluation of applied therapeutic agents (graduuated elastic compression stockings, venotonics, etc.).

Key words: *Post-thrombotic syndrome, Villalta scale*

Uvod

Posttrombotski sindrom (PTS) je hronična komplikacija tromboze dubokih vena (TDV) sa visokom incidencijom i prevalencijom. PTS nosi naziv „sindrom“ jer se manifestuje brojnim simptomima i kliničkim znacima. Tako, simptomi mogu biti prisutni u različitim kombinacijama, povremeni ili uporni, sa tendencijom da budu pogoršani stajanjem ili sedenjem, a poboljšani odmorom uz elevaciju nogu.(1)

Bolesnici sa PTS osećaju bolove, težinu, otečenost, grčeve, svrab ili peckanje u zahvaćenom ekstremitetu.(2) Kliničkim pregledom se mogu detektovati brojni klinički znaci: perimaleolarni edem, teleangiektazije, hiperpigmentacija kože, ekcem, sekundarno proširene vene, zadebljanje supkutanog tkiva, lipodermatoskleroza i ulceracije.

Dijagnoza PTS se lako postavlja kod bolesnika na osnovu anamnestičkih podataka o ranijoj TDV i prisutnim navedenim simptomima i znacima u ekstremitetu. U nekih bolesnika, kod kojih bol i oticanje ekstremiteta traju 3-6 meseci, a u u vezi su sa akutnom TDV, dijagnozu PTS treba odložiti posle završetka akutne faze bolesti.(3) Klinički znaci i simptomi PTS počinju se manifestovati mesecima i godinama nakon akutne faze TDV. Podaci o realnoj učestalosti PTS su ograničeni, jer se većina dokaza bazira na malim retrospektivnim studijama.(4) Dijagnoza se potvrđuje kolor dupleks ultrasonografijom a retko je potrebna primena drugih procedura.

Patofiziologija PTS

Opšte je poznato da se TDV leči antikoagulantnom terapijom. Međutim, ova terapija ne dovodi do trombolize nego može dovesti samo do sprečavanja rasta tromba i pospešivanja procesa rekanalizacije. Praktično, to se manifestuje uspornim uspostavljanjem normalne funkcije vena, pri čemu mogu postojati i različite sekvele u venskoj hemodinamici. To je obično posledica parcijalnog ili značajnog oštećenja valvula i zadebljanja zida (refluka) ili kompletne posttrombotske okluzije venskog zida (opstrukcija). Sve to dovodi do porasta intravenskog pritiska (venska hipertenzija) koja može biti lokalizovana u površinskim, perforantnim (komunikantnim) i dubokim venama i sledstvene (progresivne) otežane mikrocirkulacije kože i potkožnih struktura. Ti mehanizmi su dosta komplikovani (poremećaj permeabilnosti kapilara, nakupljanje vazoaktivnih supstanci, perikapilarnim nakupljanjem fibrinskih i drugih makromolekula itd). Sve to uzrokuje pojavu različitih simptoma i znakova venskog zastoja (5, 6). Široko je prihvaćena tzv. CEAP klasifikacija hroničnog venskoga zastoja koja u potpunosti ne prikazuje stanje stepena posttrombotskog venskog zastoja. Najvažniji faktor rizika za PTS je recidiv ipsilateralne TDV. Rezultati velikog broja studija otkrivaju da ipsilateralna TDV povećava rizik za PTS deset puta. Ovo se ostvaruje dodatnim oštećenjem kompromitovanih venskih valvula ili otežavanjem protoka venske krvi opstrukcijom. Zbog toga je sprečavanje recidiva TDV veo-

ma značajno, a obezbeđuje se adekvatnom medikamentoznom terapijom i primenom graduisane kompresivne bandaže.(7)

Villalta skala kao klinički instrument za dijagnostiku i merenje intenziteta PTS

Villalta skala je 1990. godine predložena kao mera koja bi se mogla koristiti za dijagnozu i klasifikaciju težine PTS (8), da bi 1992. godine Prandoni i saradnici predložili ovu skalu za kliničku dijagnostiku PTS i procenu težine kliničke slike PTS. Opis podele PTS baziran na Villalta skali objavljen je 1994.godine. Tokom poslednjih 10 do 15 godina Villalta skala se koristi u velikom broju studija koje se bave faktorima rizika, prevencijom i lečenjem PTS.

Tako se došlo do zaključka da je Villalta skala pouzdana, punovažna i prihvatljiva za merenje PTS kod bolesnika sa predhodno potvrđenom TDV (8,10,11,12).

Od strane International Society of Thrombosis and Haemostasis Villalta skala je predložena i odobrena kao pouzdan i validan instrument koji definiše prisustvo i težinu PTS u bolesnika sa ranije dijagnostikovanom TDV.

Villalta skala (Tabela 1) je kliničko merilo kojim se procenjuje pet subjektivnih simptoma i šest kliničkih znakova PTS od strane kliničara. Tokom kliničkog merenja, potrebno je dati bod (ocenu) za svaki od tih simptoma i znakova (0= bez simptoma/znakova; 1=blag ; 2=umeren, 3=težak-veoma izraženi simptomi ili znaci).(9)

TABELA 1. VILLALTA SKOR POST-TROMBOTSKOG SINDROMA

Simptomi i znaci	odsutan	blag	umeren	težak
Simptomi				
Osećaj težine	0 poena	1 poen	2 poena	3 poena
Bol	0 poena	1 poen	2 poena	3 poena
Grčevi	0 poena	1 poen	2 poena	3 poena
Svrab	0 poena	1 poen	2 poena	3 poena
Parestezije	0 poena	1 poen	2 poena	3 poena
Znaci				
Pretibijalni edem	0 poena	1 poen	2 poena	3 poena
Induracija kože	0 poena	1 poen	2 poena	3 poena
Stazna hiperpigmentacija	0 poena	1 poen	2 poena	3 poena
Sekundarni variksi	0 poena	1 poen	2 poena	3 poena
Eritem	0 poena	1 poen	2 poena	3 poena
Bol na kompresiju lista	0 poena	1 poen	2 poena	3 poena
Venski ulkus	odsutan	prisutan		
PTS se klasifikuje kao: 1) blag (skor 5-9), 2) umeren (10-14), i 3) težak (skor ≥ 15 ili je prisutan venski ulkus)				

Broj bodova se može kretati u rasponu 0-33. Smatra se da je PTS odsutan ako je ukupni Villalta skor < 5 , a da je kod bolesnika PTS zastupljen ako je skor ≥ 5 . Pri tom, važi sledeća gradacija: 1) blag PTS, ako je skor 5-9, 2) umeren PTS, ako je skor 10-14, i 3) težak PTS, ako je skor > 15 . Posebno se posmatra i boduje eventualno prisustvo venskog staznog ulkusa potkolenice, saniranog ili „aktivnog“, i u tom slučaju se dodeljuje punih 15 poena i automatski utvrđuje težak oblik PTS nezavisno od prisustva ili odsustva drugih manifestacija.

Skala se može koristiti kao binarna (da/ne), sposobna za kategorizaciju (bez, blag, umeren, težak) i trajno merenje PTS (skor u rasponu 0-33) Ukoliko bolesnik sa ranije dokumentovanom TDV razvija kliničku sliku kompatibilnu sa PTS, dalje dijagnostikovanje i ispitivanje u smislu PTS nije potrebno. Međutim, kod bolesnika koji imaju karakteristične simptome i znake PTS, a nemaju istoriju predhodne TDV, potrebno je dijagnostikovati PTS i uvideti vensku abnormalnost (venski refluks, vensku opstrukciju, vensku hipertenziju) upotrebom invazivnih (kontrastna venografija) ili neinvazivnih (ultrazvuk, pletizmografija) metoda.

Individualni faktori rizika za PTS

Na osnovu podataka iz savremenih prospektivnih studija u kojima su bolesnici sa TDV praćeni 12 ili više meseci, zapaža se da se u 1/3 do 1/2 bolesnika sa TDV može očekivati razvoj PTS; kod 5 do 10% bolesnika razvija se težak oblik PTS koji uključuje pojavu venskog ulkusa (13, 14, 15, 16); u većini slučajeva PTS se razvija u prvoj ili drugoj godini posle TDV.

Nove informacije u vezi sa kliničkim i biološkim faktorima koji utiču na razvoj PTS dobijene su u poslednjih nekoliko godina. U prospektivnoj studiji koja obuhvata 387 bolesnika sa akutnim TDV otkriveno je da i nepotpuno jasni simptomi i znaci u prvom mesecu posle TDV predviđaju razvoj PTS tokom naredne dve godine.(14) Kao što je razmotreno u studiji Kahn SR.(2), venska tromboza zajedničke femoralne ili ilijačne vene (u odnosu na TDV distalne ili poplitealne vene), predhodna ipsilateralna venska tromboza, viši indeks telesne mase i starije životno doba, povezani su sa povećanim rizikom za PTS. Adekvatna antikoagulantna terapija, data u adekvatnoj dozi i u pravo vreme, smanjuje rizik za PTS. PTS je nekonzistentno asociran sa osobama ženskog pola i nije povezan sa postojanjem Faktora V Leiden i protrombinskom mutacijom ili sa početnom

TDV (nastala spontano zbog reverzibilnih faktora rizika ili je povezana sa karcinomom).

Biomarkeri mogu biti korisni u predviđanju rizika za PTS. Rezultati nekih studija ukazuju da povišeni nivoi markera za inflamaciju (intracelularni adhezivni molekul ICAM, interleukina 6, C reaktivnog proteina) (17, 18) i D dimera (19, 20) rano nakon dijagnoze TDV, ili u okviru nekoliko meseci po dijagnozi, su povezani sa razvojem PTS. Dalji radovi u ovoj oblasti su u toku.(21)

Prevenција i lečenje PTS

TDV se može javiti posle hirurške intervencije, traume, u prisustvu maligne bolesti ili nasledne koagulacione bolesti, ali takođe može da se razvije bez prepoznatih faktora rizika. Klinički tok može biti komplikovan plućnom embolijom, ponovljenim epizodama TDV i razvijanjem ozbiljnih post-trombotskih sekvela kao što su slab bol i uporan edem pa sve do teških venskih ulceracija. (22) Bolesnici sa TDV tretiraju su niskomolekularnim heparinom (sc.) ili standaradnim heparinom (kontinuirana i.v. infuzija) tokom 5-10 dana, a potom 3-6 meseci oralnom antikoagulantnom terapijom. Ovo lečenje smanjuje rizik za nastanak kratkoročnih tromboembolijskih komplikacija za oko 5%.(23, 24)

Graduisane elastične kompresivne čarape redukuju vensku hipertenziju, smanjuju edem i poboljšavaju mikrocirkulaciju u tkivu. Tri meta-analize procenjivale su efekte dugoročnog korišćenja graduisanih elastičnih kompresivnih čarapa kako bi se sprečila pojava PTS posle simptomatske proksimalne TDV, sa zaključkom da je upotreba elastičnih kompresivnih čarapa posle TDV bitno redukovala svaki rizik za PTS.(25)

Na osnovu podataka iz vodiča od "American college of chest physicians" zapaža se da bolesnici sa akutnim simptomima proksimalne TDV nose elastične kompresivne čarape sa gradijentom pritiska na skočnom zglobu 30-40 mmHg minimalno dve godine. Bolesnici koji imaju simptome PTS nose elastične čarape i duže, pod uslovom da je aplikacija čarapa za njih izvodljiva.(26, 30)

Uloga kompresivnih čarapa se ogleda u redukciji venske hipertenzije i valvularnog refluksa, poboljšavanju tkivne mikrocirkulacije i jačanju muskularne pumpe. Tako se smanjuje edem i venski simptomi i sprečavaju se pojave kožnih oboljenja.(28)

Svakodnevna upotreba graduisanih elastičnih kompresivnih čarapa posle TDV može redukovati rizik za PTS i sprečiti pogoršanje uspostavljenog PTS. Rezultati studija ukazuju da su odgovarajuće elastične čarape, preporučene bolesnicima sa upornim simptomima TDV, dovele do redukcije pojave PTS.(29) Rezultati i drugih studija navode na zaključak da je upotreba elastičnih kompresivnih čarapa nakon TDV značajno smanjila rizik za bilo koji vid PTS.

Upotreba graduisanih elastičnih kompresivnih čarapa je kontraindikovana u bolesnika sa signifikantnom arterijskom insuficijencijom tj. sa dopler indeksima manjim od 0,7.(27)

I pored navedenih zapažanja, neka pitanja ostaju i dalje nerazjašnjena. Ona se odnose na efikasnost i izvodljivost upotrebe elastičnih kompresivnih čarapa kod bolesnika nakon TDV u cilju sprečavanja PTS.

U dosadašnjim studijama postoje razna ograničenja koja bi mogla uticati na valjanost i generalizaciju podataka (skromni uzorci, subjektivnost u proceni korišćenih skala). Nije poznato da li elastične kompresivne čarape treba da koriste i bolesnici sa distalnom TDV? Potom, nejasno je da li elastične kompresivne čarape sprečavaju PTS ili samo umiruju simptome PTS, tj. odlažu razvoj PTS ?

Takođe, potrebno je proceniti efikasnost čarapa sa manjim stepenom kompresije na skočni zglob (20-30 mmHg), jer je njihova primena lakša kod starijih osoba. Upotreba elastičnih kompresivnih čarapa sa manjim stepenom kompresije se pokazala efikasnom u sprečavanju recidiva venskog ulkusa. (31). Konačno, potrebno je utvrditi koliko dugo je potrebno nositi elastične kompresivne čarape. Nedavno date izjave sugerišu upotrebu elastičnih kompresivnih čarapa 6 meseci nakon TDV, što može biti adekvatno vreme upotrebe i lakše za bolesnika.(32). Nošenje elastičnih kompresivnih čarapa sa gradijent pritiskom od 30-40 mmHg preporučuje se kod bolesnika koji imaju rezidualni bol ili oticanje noge posle proksimalne ili distalne TDV. Savetuje se upotreba čarapa i u cilju poboljšanja postojećih simptoma koji prate razvoj PTS.(2)

U većini publikacija se preporučuje medikamentozno lečenje posttrombotskog sindroma.(33) . Kod nas se najčešće primenjuju mikronizovani prečišćeni flavonoidi i rutozidi (Tabela 2).

Kako je Villata skor nuemrička mera te se ovaj parametar može određivati pre i posle primene gra-
duisanih elastičnih kompresivnih čarapa i medi-
kamentozene terapije. Tako, primena Villta skora
može predstavljati značajni numerički parametar
merenja i procene terapijskih učinaka ovih agen-
sa.

Tab 2. Klasifikacija glavnih flebotropskih agenasa

Benzopironi	Alfabenzopironi Kumarin (1,2-benzopiron, 5,6-alfa- benzopiron) Dikumaroli (diemri 4 hidroksikumarina) Hromenoni (flavonoidi) Mikronizovane purifikovane frakcije flavonoida (MPFF) Diosmin, kacinoprerol, diosmethin, qurcetin, rutin i derivati, O-(b-hydroxyethyl) rutosidi
Saponini	Escin Ekstrakti ruscusa, Centellia asiatica
Drugi biljni ekstrakti	Anthocianozidi Proantocianoidoli Ginkgo biloba
Sintetski proizvodi	Calcium dobesilat Benzaron, naftazon

Zaključak

Villata skala (skor) je pogodna numerička mera za procenu prisustva i jačine simptoma (osećaj težine, bol, grčevi, svrab, parestezije) i znakova (pretibijalni edem, induracija kože, stazna hiperpigmentacija, sekundarni variksi, eritem, bol na kompresiju lista, venski ulkus) PTS pa je koristan za dijagnozu i klasifikaciju težine PTS kao i za procenu terapijskih učinaka različitih terapijskih agenasa.

Literatura

- Kahn SR *The post thrombotic syndrome*
Hematology 2010;(1)216
- Kahn SR *How I treat postthrombotic syndrome*
Blood 2009;114:4624-4631
- Kahn SR Ginsberg JS *Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome* Arch Int Med 2004;164:17-28
- Paolo Prandoni Anthonie WA Lensing and Martin R Prins *Long-term outcomes after deep venous thrombosis of the lower extremities* Vasc.Med 1998;3: 57
- Kahn SR MD MSC Jeffrey Ginsberg,Don Houston *The thrombosis interest group of Canada*
Dostupno na internetu:<http://www.tigc.org/clinical-guides/post-thrombotic-syndrome.aspx>
- Immeiman EJ Jeffrey PC *The postphlebotic syndrome pathophysiology,prevention and management* Clin Cest Med.1984; 5:537-50
- Porter JM, Moneta GL. *Reporting standards in venous disease: an update. Classification and grading of chronic venous disease. International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. J Vasc Surg* 1995; 21(4):635-45
- Kahn SR *Measurement propertes of the Villalta scale to define and classify the severity of the post-thrombotic syndrome* Journal of Thrombosis and Haemostasis 2009;7:884-888
- Kahn SR *Post-thrombotic syndrome after deep venous thrombosis:risk factors,prevention and therapeutic options* Clinical Advances in Hematology & Oncology 2009;7(7):433-5
- Prandoni P and Kahn SR *Post-thrombotic syndrome:prevalence,prognostication and need for progress.Br J Haematol. 2009;5 145:(3) 286-295*
- Kahn SR Partsch H Vedantham s Prandoni P and Keoran C *Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations:a recommendation for standardization.J Thromb Haemost.2009;7:879-883*
- Villalta S Bagatella P,Piccioli A.et al. *Assessment of validity and reproducibility of a clinical scale for the post thrombotic syndrome (abstract)* Haemostasis:1994;24:158a
- Prandoni P,Lensing A, Cogo A et al. *The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis* ,Ann Intern Med.1996;125:1-7
- Kahn SR,Shrier I,Julian JA et al. *Determinants and time course of the post-thrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis* Ann Intern Med.2008;149:698-707
- Schulman S,Lind Marker P,Hollustrom M,et al. *Post-thrombotic syndrome recurrence and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months* J.Thromb Haemost.2006;4: 734-742
- Tisk LW,Kramer MH,Rosendaal FR, faber WR and doggen CJ. *Risk factors for post-thrombotic syndrome in patients with a first deep venous thrombosis, J Thromb Haemost* 2008, 6: 2075-2081
- Shbaklo H, Holcroft CA and Kahn SR *Levels of inflammatory markers and the development of the post-thrombotic syndrome. Thromb Haemost. 2009; 3101:(3) 505-512*
- Roumen-Kloppe EM,Janssen MC, Van Rossum J,et al. *Inflammation in deep vein thrombosis and the development of post-thrombotic syndrome:a prospective study. J Thromb Haemost. 2009;7:582-587*
- Stain M,Schonaner V, Minar E et al. *The post-thrombotic syndrome: risk factors and impact on the course of thrombotic disease* J Thromb Haemost. 2005;3:2671-2676
- Latella J,Desmarais S, Kahn SR and Veto I, *The relationship between D-dimer level,venous valvular reflux and development of the post-thrombotic syndrome after deep vein thrombosis* J Thromb Haemost.2010;8:2169-2175
- Kahn SR,Shbaklo H,Shapiro S et al. *Effectiveness of compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome(the SOX trial and bio-SOX biomarker substudy):a randomized controlled trial* BMC Cardiovasc Disord. 2007;7247:21
- Salzman EW Hirsh J *The epidemiology pathogenesis and natural history of venous thrombosis in:* Colman RW,Hirsh J, Marder VJ,Salzman EW eds *Haemostasis and Thrombosis: Basic principles and Clinical Practice*.Philadelphia: JB Lippincott;1993:1275-96
- Salzman EW,Hirsh J, Marder VJ, *Treatment of venous thromboembolism.In:Colman RW,Hirsh J ,Marder VJ,Salzman EW eds. Haemostasis and Thrombosis:Basic Principles*

- and Clinical Practice. Philadelphia: JB Lippincott; 1993; 1346-66*
- Lensing AW, Prins MH, Davidson BL, Hirsh J. Treatment of deep venous thrombosis with low-molecular-weight heparins. A meta-analysis *Arch Intern Med.* 1995; 155: 601-7
- Kolbach D, Sandbrink M, Hamnlyak K, Nenmann H and Prins M. Non-pharmaceutical measures for prevention of post-thrombotic syndrome *cochrane Database Syst Rew.* 2004, (1) CD004174-
- Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical practice guidelines (8th Edition) *Chest*, 2008; 133: 454S-545S
- Agn O, Hamilton G, Baker D. Graduated compression stockings in the prevention of venous thromboembolism *Br J Surg* 1999; 86: 992-1004
- Evers EJ, Wuppermann T. Effect of different compression therapies on the reflux in deep veins with a post-thrombotic syndrome *VASA* 1999; 28: 19-23
- Kahn SR, Ginsberg JS. The post-thrombotic syndrome: current knowledge, controversies and directions for future research *Blood reviews* 2002; 16: 155-165
- Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed) *Chest* 2008; 133(6 suppl): 454S-545S.
- Nelson EA, Harper DR, Prescott RJ, Gibson B, Brown D, Ruckley CV. Prevention of recurrence of venous ulceration: randomized controlled trial of class 2 and class 3 elastic compression. *J Vasc. Surg.* 2006; 44(4): 803-808.
- Aschwanden M, Jeanneret C, Koller MT, Thalhammer C, Bucher HC, Jaeger KA. Effect of prolonged treatment with compression stockings to prevent post-thrombotic sequelae: a randomized controlled trial. *J Vasc. Surg.* 2008; 47(5): 1015-1021.
- Kakkos SK, Perrin M et al. Pharmacological treatment of chronic venous disorders, *Phlebology* Vol. 14, No 1, 2007, 23-30.

¹Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

²Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju,
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

³ Služba za bolničku epidemiologiju i higijenu ishrane KCS, Beograd

⁴Klinika za infektivne i tropske bolesti KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFEKCIJA: ŠTA SE PROMENILO U POSLEDNJIH 10 GODINA

CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION: WHAT HAS BEEN CHANGED IN LAST 10 YEARS

Nataša Opavski¹, Zorica Nešić², Nataša Mazić³, Miloš Korać⁴

Sažetak: Pseudomembranozni kolitis je prvi put opisan u Engleskoj, 1893. godine, prilikom obdukcije žene sa fulminantnom dijarejom kojoj je prethodno operisan želudac i to kao "difterični kolitis". Tek 1977. godine je utvrđeno da je vodeći uzročnik postantibiotske dijareje odnosno pseudomembranoznog kolitisa *Clostridium difficile* (*C. difficile*). Klinički tok *C. difficile* infekcije protiče pod slikom enterokolitisa sa učestalim tečnim kašastim ili vodenim stolicama, često sa primesama sluzi. Komplikacije su toksični megakolon (kod oko 3-8% bolesnika), paralitički ileus, perforacija i peritonitis (mortalitet 64%). Bolest je ranije bila sporadična. Krajem 2001. godine zabeležen je porast broja obolelih i veći mortalitet naročito među osobama starijeg uzrasta. U Kanadi je 2002. godine otkriven novi serotip: NAP1/BI/027. On sadrži genske mutacije koje utiču na njegovu patogenost. Ubrzo je registrovan u ostalim delovima Amerike, Evropi i Aziji. Dijagnoza *C. difficile* infekcije se može postaviti kod bolesnika sa dijarejom koja se pojavljuje u toku prva 72 h boravka u bolnici ili u periodu do 2 meseca posle sprovedene antibiotske terapije, a potvrđuje se pronalaženjem bakterije ili toksina u stolici ili kolonoskopski i/ili patohistološkim nalazom koji ukazuje na pseudomembranozni kolitis. Mikrobiološka dijagnostika podrazumeva korišćenje više laboratorijskih testova, koji se mogu podeliti u tri grupe: 1) testovi na bazi kultivisanja; 2) testovi za detekciju produkata *C. difficile* – glutamat dehidrogenaze i toksina A i/ili B; i 3) PCR (*Polymerase Chain Reaction* -reakcija lančanog umnožavanja) testovi za detekciju gena za produkciju toksina. "Zlatni standard" je

kultivisanje *C. difficile* iz stolice pacijenata, i to samo toksigenih sojeva (tzv. "toksigena kultura"). Ova metoda je vrlo specifična i osetljiva, ali tehnički zahtevna, a rezultati se dobijaju relativno kasno - posle 48 do 96 sati. S obzirom da nema idealnog testa koji bi mogao da se koristi za dijagnozu *C. difficile* infekcije, preporučuje se dvostepeni pristup. U prvom koraku se radi detekcija toksina, imunoenzimskim testom ili PCR. U drugom koraku se koristi neka od referentnih metoda ili imunološki testovi i PCR koji nisu korišćeni u prvoj fazi. S obzirom da postoji mogućnost i asimptomatske kolonizacije ovom bakterijom, konačna dijagnoza infekcije izazvane *C. difficile* se zasniva na kombinaciji kliničkih simptoma i rezultata laboratorijskih testova. U terapiji *C. difficile* infekcije, bilo prvog ataka, bilo rekurentnih infekcija, koriste se antibiotici, i to: metronidazol i vankomicin. Novi antibiotici u terapiji pseudomembranoznog kolitisa su: rifaksimim, nitazoksinid, tolevamer, kao i fidaksomicin, koji se pokazao efikasnijim kod rezistentnih sojeva, a kod nekih bolesnika terapija boljeg izbora od vankomicina. Važnu stavku u lečenju čini i suportivna terapija, zatim primena probiotika, kao i adekvatna ishrana obolelog. Pravu novinu u poslednjih nekoliko godina predstavlja upotreba bioloških agenasa, odnosno fekalna bakterioterapija. Faktori koji utiču na prenošenje *C. difficile* i pojavu epidemija u bolnicama su stepen kontaminacije bolničke sredine, sposobnost uzročnika da u obliku spore preživljava u periodu od više meseci, otpornost spora na najčešće upotrebljavane dezinficijense, kao i neadekvatna higijena

ruku osoblja i pacijenata. U cilju sprečavanja i kontrole ovih infekcija, preporučuje se primena kontaktne izolacije pacijenata sa dijarejom, brza identifikacija pacijenata sa *C. difficile* infekcijom, temeljno čišćenje i dezinfekcija bolesničkih soba i pravilna upotreba preparata za higijenu ruku. Kontaminirane ruke su najčešći put prenošenja ovog uzročnika. S obzirom da preparati na bazi alkohola, koji se rutinski primenjuju za higijenu ruku, deluju na vegetativne forme, ali ne i na spore, osoblje i pacijenti treba da peru ruke tekućom vodom i sapunom. Za dekontaminaciju bolničke sredine najčešće se koriste dezinficijensi na bazi hlora.

Ključne reči: *Clostridium difficile*, *pseudomembranozni kolitis*, *dijagnostika*, *terapija*, *prevencija*

Summary: Pseudomembranous colitis was firstly described as “diphtheritic colitis” in 1983 by English doctors. “Diphtheritic colitis” named after autopsy of women patient who develop severe diarrhea in the postoperative period after gastric surgery. In 1977 it was found that *Clostridium difficile* (*C. difficile*) is the leading cause of postantibiotic diarrhea and pseudomembranous colitis. *C. difficile* infection is clinically presented with the picture of enterocolitis with frequent liquid stools, often with traces of mucus. The complications are toxic megacolon (in about 3-8% of patients), paralytic ileus, perforation and peritonitis (mortality rate were 64 %). The disease was previously sporadic. Increase in the number of cases and more deaths were registered after 2001, especially among older people. In 2002, a new strain was found in Canada: NAP1/BI/027. It contains the gene mutations that affect its pathogenicity. Recently this strain also was registered in the rest of the world.

The diagnosis of *C. difficile* infection can be made in patients with diarrhea that occurs during the first 72 hours of hospitalization or in the period up to 2 months after antibiotic therapy was introduced, and is confirmed by the finding of bacteria or toxins in the stool or a colonoscopy and / or pathological findings indicating pseudomembranous colitis. Microbiological diagnostics includes various kinds of laboratory tests, which can be divided into three groups: 1) culture tests, 2) tests for the detection of products of *C. difficile* - glutamate dehydrogenase (GDH)

and toxin A and / or B and 3) PCR tests for detection of gene responsible for the production of toxins. “Gold standard” for diagnostics is taking a stool culture for toxigenic strains of *C. difficile* (called “toxigenic culture”). This method is highly specific and sensitive, but technically difficult and the results are obtained relatively late - after 48 to 96 hours. Since there is no perfect test that could be used for the diagnosis of *C. difficile* infection, two-step approach is recommended. The first step is to detect toxins, by using enzyme-linked immunosorbent assay or PCR. In the second step we use some of the reference methods or immunological and PCR tests that have not been used in the first phase. Since there is a possibility of asymptomatic colonization of the bacteria, the diagnosis of infection caused by *C. difficile* is based on a combination of clinical symptoms and results of laboratory tests.

In the treatment of *C. difficile* infection first attack, or recurrent disease, antibiotics are used, as follows: metronidazole and vancomycin. New antibiotics in the treatment of pseudomembranous colitis are rifaximin, nitazoxinide, tolevamer and fidaxomicin, which were approved to be effective in resistant strains, and for some patients better choice than vancomycin. An important item in the treatment is supportive therapy such as the application of probiotics, as well as adequate nutrition of patients. The real innovation in recent years is the use of biological agents, such as fecal bacteriotherapy.

Factors affecting the transfer of *C. difficile* and outbreaks in hospitals are the degree of contamination of hospital environment, the ability of pathogens to survive in spore form for a period of several months, the resistance of spores to most commonly used disinfectants, and inadequate hand hygiene of staff and patients. In order to prevent and control these infections, contact isolation of patients with diarrhea, rapid identification of patients with *C. difficile* infection, a thorough cleaning and disinfection of hospital rooms and proper use of agents for hand hygiene are recommended. Contaminated hands are the most common route of transmission of this pathogen. Since that alcohol-based preparations, which are routinely applied for hand hygiene, are active against vegetative forms of *C. difficile*, but not spores, the staff and patients should wash their hands under running water and soap. For

the decontamination of hospital environment a chlorine-based disinfectants are mostly used.

Key words: *Clostridium difficile*, *pseudomembranous colitis*, *diagnosis*, *therapy*, *prevention*

Uvod

Clostridium difficile (*C. difficile*) je gram-pozitivna anaerobna bakterija koja ima sposobnost stvaranja spore. Pseudomembranozni kolitis je prvi put opisan u Engleskoj, 1893. godine, prilikom obdukcije žene koja je razvila fulminantnu dijareju nakon operacije želuca, i tada je nazvan "difterični kolitis" (1). Godinama se smatralo da je izazivač ove bolesti stafilokok. Tek 1978. godine je utvrđeno da je *C. difficile* vodeći uzročnik postantibiotske dijareje odnosno pseudomembranoznog kolitisa (1). Godinama je *C. difficile* infekcija bila sporadična i uglavnom u vezi sa korišćenjem nekih antibiotika, kao što su linkomicin ili klindamicin. Krajem 2002. godine zabeležen je porast broja obolelih u Kanadi i SAD (2). Takođe je primećeno da bolest ima teži klinički tok nego ranije, da su česti recidivi, veća smrtnost, kao i da se pojavljuje i kod osoba koje prethodno nisu primale antibiotike ili kao intrahospitalna infekcija. Ubrzo je otkriven novi serotip NAP1/BI/027 koji sadrži genske mutacije koje utiču na njegovu patogenost (2). Poslednjih godina je registrovan u svim delovima Amerike, Evropi i Aziji, tako da bolest ima razmere globalne epidemije uz dramatično povećanje incidence i mortaliteta (3). Danas je to najčešća intrahospitalna infekcija, koja posebno pogađa stariju populaciju.

Epidemiologija i patogeneza

Rezervoar ove bakterije je digestivni trakt čoveka i životinja. Ona se u spoljašnjoj sredini nalazi u obliku spore, koja se prenosi fekalno-oralnim putem. Nakon infekcije acido-rezistentne spore se u digestivnom traktu pretvaraju u vegetativne forme. Bakterija produkuje toksine A (enterotoksin) i B (citotoksin) koji su odgovorni za kliničku sliku bolesti. Toksin A se vezuje za apikalnu stranu ćelije, ulazi u nju, prekida veze između ćelija i dovodi do produkcije inflamatornih medijatora koji privlače neutrofile. Toksin B se vezuje za bazolateralnu stranu ćelijske membrane izazivajući destrukciju citoskeleta ćelije, zaokrugljivanje ćelije i posledične apoptoze (4). Rezultat je poremećaj

apsorpcije i akumulacija tečnosti u lumenu creva praćena dijarejom.

Osim prethodne antibiotske terapije (cefalosporinima, hinolonima i makrolidima), faktori rizika za infekciju su uzrast preko 65 godina, hronične bolesti, opekotine, uremija, imunodeficijentna stanja (HIV, maligne bolesti), upotreba lekova (citostatici, H₂ blokatori, inhibitori protonske pumpe, laksativi i drugi) (2). Danas je jedan od vodećih rizika za infekciju hospitalizacija, posebno razne operacije (kardiohirurške, abdominalne i ortopedske). Boravak u sobi sa bolesnikom koji ima *C. difficile* dovodi do infekcije za prosečno 3,2 dana, a procenat kolonizacije je čak 50% posle 4 nedelje bolničkog lečenja (1).

Klinička slika

Bolest je najčešće lokalizovana u levoj polovini kolona (90%), ređe zahvata transversum i desni kolon (10%). Manji broj bolesnika ima dijareju bez znakova kolitisa (manje od 10 tečnih stolica dnevno) ili kolitis bez pseudomembrana (više od 10 tečnih stolica sa primesama sluzi). Bolesnici sa pseudomembranoznom kolitisom imaju učestale tečne, oskudne sluzave stolice, povišenu temperaturu, bolove u truhu, dehidrirani su uz leukocitozu (najčešće >15 000). Kolonoskopskim pregledom se vide karakteristične pseudomembrane na fragilnoj i edematoznoj sluznici debelog creva, a patohistološki edem i infiltracija lamine proprije mukoze zapaljenskim ćelijama sa fokalnim hemoragijama i nekrozama u submukozi i pseudomembranama od leukocita i fibrina na površini sluznice (5). Fulminantni kolitis je praćen distenzijom trbuha i hipotenzijom uz povišenje azotnih materija (kreatinin 1,5 puta viši od normalnih vrednosti), leukocitozu (>15 000 ili porast za 1.5 puta od ranijih vrednosti ili <1500) i hipoalbuminemiju (<30 g/l) (4). Komplikacije pseudomembranoznog kolitisa su toksični megakolon, ileus i perforacija sa peritonitisom. Toksični megakolon se registruje kod 3-8% bolesnika. Kod ove komplikacije bolesnici nemaju stolicu ili je ona oskudna, izražena je distenzija trbuha, hipotenzija ili šokno stanje, a radiografski se verifikuje dilatiran kolon, sa edemom mukoze i gubitkom haustru. Kod ileusa postoje radiografski znaci hidroaeričnih nivoa sa distenzijom creva. U slučaju perforacije i peritonitisa mortalitet je i do 64% (2). Uz odgovarajuću

terapiju ishod pseudomembranoznog kolitisa je najčešće povoljan, međutim posle pojave novih hipervirulentnih serotipova *C. difficile*, mortalitet koji je nekada bio 3%, sada je mnogo veći (i do 23%) (4). Recidivi *C. difficile* infekcije se javljaju kod 5-50% bolesnika, zbog nesposobnosti restitucije normalne crevne flore, poremećaja lokalnog imuniteta, prisustva spora *C. difficile* ili sekundarne infekcije (2, 4).

Dijagnostika *C. difficile* infekcije

Dijagnoza *C. difficile* infekcije se po pravilu može postaviti kod bolesnika sa dijarejom koja se pojavljuje u toku prva 72 h boravka u bolnici ili u periodu do 2 meseca posle sprovedene antibiotske terapije, a potvrđuje se pronalaženjem bakterije ili toksina u stolici ili kolonoskopski i/ili patohistološkim nalazom koji ukazuje na pseudomembranozni kolitis (2).

Pored kliničke slike, za dijagnozu su presudni rezultati laboratorijskih mikrobioloških ispitivanja. Tokom poslednjih godina je registrovano više dijagnostičkih testova. U zavisnosti da li detektuju samu bakteriju, njene antigene i toksine ili gene koji kodiraju ove toksine, svi testovi se mogu podeliti u tri grupe: 1) testovi na bazi kultivisanja *C. difficile*, sa ciljem detekcije sojeva koji proizvode toksine; 2) testovi za detekciju produkata *C. difficile* – glutamat dehidrogenaze (GDH) i toksina A i/ili B i 3) PCR (*Polymerase Chain Reaction* - reakcija lančanog umnožavanja) testovi kojima se detektuju geni za produkciju toksina i GDH (6).

Uzorak u kome se dokazuje prisustvo bakterije ili njenih produkata je feces. U obradu se uzima samo neformirana stolica pacijenata sa potencijalno infektivnom dijarejom, kod kojih nisu dokazani uobičajeni enteropatogeni. Takođe, kod svih bolesnika sa dijarejom koji su hospitalizovani više od 72 sata, treba ispitati prisustvo *C. difficile* u stolici. Feces bi trebalo što pre doneti u laboratoriju, a ako to nije moguće, treba ga držati na +4°C do dva dana ili na -20°C ukoliko stoji duže. Ipak, mora se imati u vidu da se u tim slučajevima smanjuje verovatnoća detektovanja toksina u materijalu. Stolica se obrađuje alkoholnim šokom, kako bi se odstranila pratna bakterijska flora.

Najosetljivijim testom se smatra izolacija *C. difficile* iz stolice pacijenata, uz detekciju sojeva koji proizvode toksin (tzv. "toksigena kultura")

(7). Posle kultivisanja fecesa na selektivnim podlogama, u anaerobnim uslovima 48 sati, kod izolata se ispituje sposobnost produkcije toksina, nekim od imunoloških testova, kao što su enzimimunoesej ili PCR. Metoda je tehnički zahtevna i rezultati se obično dobijaju posle 4-5 dana, što za neke bolesnike može da bude prekasno. Zbog velike osetljivosti i specifičnosti rezultati "toksigene kulture" se smatraju "zlatnim standardom", sa kojima se upoređuju rezultati drugih testova u raznim studijama. Prednost ove metode je i u tome što se od dobijene kulture *C. difficile* može uraditi i antibiogram i molekularna tipizacija.

Detekcija produkata *C. difficile* se može uraditi na više načina. Zbog jednostavnosti izvođenja, brzine dobijanja rezultata (već za pola sata do dva sata) i relativno niske cene, najčešće se rade imunološki testovi - enzimimunoesej ili reakcija aglutinacije. Postoji mnogo komercijalnih enzimimunoesejskih testova, različitog kvaliteta, kojima je moguće detektovati GDH, toksin A, toksin B ili oba toksina zajedno. Brojna istraživanja su, međutim, pokazala da je osetljivost i/ili specifičnost ovih testova ograničena i značajno manja od referentnih metoda. Ovo posebno važi za GDH, s obzirom da enzim proizvode i toksigeni i netoksigeni sojevi ove bakterije. U praksi se dobrim pokazao *Triage test* (test eliminacije, trijaže) koji istovremeno detektuje i GDH i oba toksina (7). Detekcija toksina *C. difficile* se može raditi i testom citotoksičnosti u kulturi ćelija i to samo za toksin B, koji daje citopatogeni efekat na živim ćelijama. Iako vrlo specifična i osetljiva, ova metoda zahteva dobro obučena kadra, veoma je skupa, a rezultati se dobijaju posle 48 sati. Ranije je smatrana "zlatnim" standardom za dijagnozu bolesti izazvane *C. difficile*, ali je kasnije uočeno da su metode poput PCR i "toksigene kulture" značajno osetljivije.

Od molekularnih testova se najčešće koriste PCR i *real time* PCR, kojima se, direktno u stolici bolesnika dokazuje prisustvo jednog ili oba gena za produkciju toksina (8). Postoje brojni komercijalni molekularni testovi, koji su ocenjeni kao vrlo specifični. Detektuju se geni za produkciju toksina (*tcdA*, *tcdB*) i regulatorni geni (*tcdC*), a poslednjih godina i gen za binarni toksin, koji se može samo na ovaj način dokazati. Na tržištu postoje komercijalni PCR kitovi. Za izvođenje

molekularnih testova neohodna je odgovarajuća opremljenost i obučeni kadar.

S obzirom da nema idealnog testa koji bi mogao sa velikom pouzdanošću da se koristi kao jedini za laboratorijsku dijagnozu *C. difficile* infekcije američko i evropsko udruženje za kliničku mikrobiologiju i infektivne bolesti se opredelilo za dvostepeni, eventualno trostepeni pristup (9). U prvom koraku se koriste imunoenzimski testovi za detekciju toksina ili molekularni testovi za dokazivanje gena za produkciju toksina B (*tcdB*). Ukoliko je rezultat negativan, izdaje se rezultat bez dalje provere. U slučaju da je rezultat pozitivan, uzorci se retestiraju u drugom koraku, nekim od testova za detekciju toksina koji nije korišćen u prvom koraku, metodama za dokazivanje gena ili testom citotoksičnosti. Izbor metode u drugoj fazi zavisi od toga koji su testovi korišćeni u prvoj, kao i opremljenošću laboratorije. S obzirom da postoji mogućnost i asimptomatske kolonizacije ovom bakterijom, konačna dijagnoza infekcije izazvane *C. difficile* se zasniva na kombinaciji kliničke slike bolesti i rezultata laboratorijskih testova (10).

Terapija *C. difficile* infekcije

U terapiji *C. difficile* infekcije, bilo prvog ataka, bilo rekurentnih infekcija, koriste se antibiotici, i to: metronidazol i vankomicin (vidi Tabelu 1.). Novi antibiotici u terapiji *C. difficile* infekcije su: rifampicin, rifaksimn, ramoplanin, nitazoksimid, tolevamer, kao i fidaksomicin, koji se pokazao efikasnijim kod rezistentnih sojeva, a kod nekih bolesnika terapija boljeg izbora od vankomicina (11,12,13).

Metronidazol se dobro i brzo resorbuje nakon oralne primene i biorasploživost nakon ovakve primene je 93-95%. Lek postiže dobre koncentracije u skoro svim tkivima, i u cerebrospinalnom likvoru, što ga čini nezamenljivim lekom u terapiji anaerobnih infekcija. Koncentracija leka u plazmi nakon sat vremena od primene leka je 4,5-6,5 µg/ml, dok se maksimalna koncentracija postiže nakon tri sata i iznosi 30-45 µg/ml. Metronidazol se resorbuje u gornjim partijama gastrointestinalnog trakta i kod zdravih dobrovoljaca koncentracija leka u

fecesu je veoma mala, skoro nemerljiva. Sa druge strane, bakterioidna koncentracija metronidazola zabeležena je u stolici obolelih.

Sa napredovanjem bolesti koncentracija leka u stolici se smanjuje, najpre zbog promenjene, odnosno ubrzane intestinalne pasaže, odnosno skraćanjem vremena kada je lek u direktnom kontaktu sa resorptivnom površinom, te je smanjena i resorpcija.

Metronidazol ima volumen distribucije 0,6-0,8 l/kg, što znači da se oslobađa kroz oštećenu i inflamiranu mukozu creva nakon intravenske primene, čime i intravenski primenjen uspeva da dosegne zadovoljavajuću intraluminalnu koncentraciju. Uspeh primene metronidazola kod primoinfekcije izazvane *C. difficile* je 82-95%. Učestalost recidivantne infekcije je prosečno oko 17% (5-30%). Neželjena dejstva metronidazola su: metalni ukus u ustima, osećaj težine u stomaku, mučnina, povraćanje su česte, a ređe vrtoglavica, glavobolja, parestezije i konvulzije. Metronidazol se ne savetuje kod odojčadi, zatim kod dojilja jer postiže velike koncentracije u majčinom mleku, kao ni kod dece uzrasta mlađeg od 10 godina, u prvom trimestru trudnoće, potom kod osoba koje redovno konzumiraju alkohol (kod njih postoji rizik od disulfiramske reakcije) i kod osoba alergijski preosetljivih na lek.

Vankomicin je glikopeptidni antibiotik koji se primenjuje kao prvi izbor kod osoba kod kojih postoje kontraindikacije na primenu metronidazola. Takođe, vankomicin je terapija izbora kada primena metronidazola nije efikasna, odnosno kada je broj leukocita >15 000/µL. Lek se primenjuje oralno i već nakon jednog sata postiže dobru koncentraciju u fecesu. Uspeh terapije je 94-100%, te se recidivantne infekcije javljaju kod relativno malog broja lečenih.

Nakon intravenske primene nema aktivne koncentracije leka u fecesu. Može se primeniti i rektalno, u obliku eneme, ali veoma oprezno da se ne perforira zid creva. Lek se dobro podnosi, mada je oprez neophodan kod bubrežnih bolesnika (rizik od nefrotoksičnog dejstva), moguć je razvoj tromboflebitisa i mijelosupresije, kao i interakcije sa drugim lekovima (12).

Indikacija	Terapija
Blaga forma bolesti Prvi atak bolesti	Metronidazol, oralno, 500 mg na 8 sati, tokom 10-14 dana Ukoliko postoje kontraindikacije ili nema poboljšanja preporučuje se primena vankomicina, oralno, 125 mg na 6 sati, tokom 10-14 dana.
Drugi atak bolesti	Vankomicin, oralno, 125 mg na 6 sati, tokom 10-14 dana, ili Metronidazol, 500 mg i.v., na 8 sati, tokom 10-14 dana; U zavisnosti od težine bolesti kombinovati oba leka ili jedan od lekova predloženih od strane FDA za terapiju CDI.
Treći i svaki sledeći recidiv bolesti	Nema standardne ili dokazano dobre terapije! Relaps bolesti nije posledica rezistencije! U obzir dolazi produžena i intenzivna (tapering) primena vankomicina po sledećem režimu: Vankomicin 125 mg, oralno, na 6 sati, 7 dana; Vankomicin 125 mg, oralno, na 12 sati, 7 dana; Vankomicin 125 mg, oralno, jednom dnevno, 7 dana; Vankomicin 125 mg, oralno, svakog drugog dana tokom 8 dana; Vankomicin 125 mg, oralno, svakog trećeg dana tokom 15 dana; Mogu se dodati i drugi lekovi, i to: holestiramin ili rimfampicin ili intravenski imunoglobulini kod težih formi bolesti.
Teška forma bolesti	Vankomicin, oralno ili putem nazogastrične sonde, 125-500 mg na 6 sati tokom; U slučaju razvoja ileusa vankomicin se plasira rektalno, u vidu enema, na 4-12 sati, i to se 0,5 do 1 gram leka rastvori u fiziološkom rastvoru NaCl; Metronidazol, oralno ili intravenski, 500 mg, na 6 sati, tokom 10-14 dana. Kod najtežih formi preporučuje se parcijalna kolektomija!

Tabela 1. Terapijski pristup kod CDI (adaptirano prema protokolu CDAD (*Clostridium difficile*-Associated Disease) Guidelines, Infectious Diseases Subcommittee of Medication & Therapeutics Committee, 2009; (12).

Teikoplanin je, kao i vankomicin, glikopeptidni antibiotik i primenjuje se oralno samo kod kolitisa izazvanog bujanjem *C. difficile*. Uspeh terapije je 98-100%, dok se recidivantne infekcije beleže kod malog broja lečenih. Nakon intravenske primene vezuje se za albumine plazme (90-95%), metaboliše se u jetri i izlučuje urinom ($t_{1/2}$ je oko 3 sata). Interakcije su moguće sa mnogim lekovima: diureticima Henleove petlje, amfotericinom B, ciklosporinom i drugima, te se time povećava rizik od nefrotoksičnog dejstva leka.

Ramoplanin je lipoglikodepsipeptidni antibiotik, sličan glikopeptidnim antibioticima. Deluje tako što blokira sintezu ćelijskog zida gram-pozitivnih bakterija. Primenuje se oralno jer je nestabilan u struji krvi, te je intravenska primena nemoguća. Ne resorbuje se i efikasan je kod bolesnika kod kojih nije moguće primeniti vankomicin. Preporučene doze su 200 ili 400 mg dva puta dnevno. Dosadašnji rezultati pokazuju da mu je terapijski učinak sličan primeni vankomicina (77-90% uspešnosti, bez recidiva zaključno sa 31 danom od početka terapije). Preporučeno je za brzu registraciju od strane FDA (Food and Drug Administration-Agencija za hranu i lekove SAD) za primenu kod psudomembranoznog kolitisa (14).

Fidaksomicin (ranije OPT-80, danas Dificid™) je novi lek iz grupe makrociklinskih antibiotika, koji se pokazao in vitro efikasnijim od vankomicina, posebno kod multirezistentnih sojeva *C. difficile*, kao što su NAP1/BI/027. Primenuje se 200mg na 12 sati, tokom 10 dana. Deluje tako što inhibira sigma jedinicu bakterijske RNK polimeraze i time sprečava sintezu proteina bakterije. Oralno primenjen slabo se resorbuje, ali postiže optimalnu inhibitornu koncentraciju u stolici, kao i njegov slabije efikasan metabolit - OPT-1118, nastao intestinalnom hidrolizom leka. Registracija je odobrena od strane FDA maja 2011. godine (15). Nitazoksanid je širokospektralni antiparazitarni lek (antiprotozalni lek i antihelminetik), koji se pokazao delotvornim i in vivo i in vitro uslovima kod bujanja *C. difficile*. Oralno primenjen postiže dobre koncentracije u stolici ($\approx 2/3$ primenjene doze izlučuje se stolicom). U toku je ukupno sedam dvostruko-slepih, randomiziranih studija u svetu.

Dosadašnji podaci govore da nema značajne razlike u odnosu na primenu metronidazola. Deluje tako što njegov metabolit tizoksanid pravi interakciju sa piruvat-feredoksin reduktazom, enzimom odgovornim za transfer elektrona i time se čini neophodnim za anaerobni metabolizam. Primenuje se oralno, 500 mg na

12 sati, tokom 10 dana Oprez je neophodan kod osoba sa insuficijencijom bubrega, jetre i preegzistencijalnim oboljenjima srca i pluća (16). Tolevamer je hidrosolubilni, veliki molekul koji se uopšte ne resorbuje u digestivnom traktu. Anjonski polimer se nekovalentno vezuje za toksin *C. difficile*, te time blokira aktivnost ove bakterije *in vitro*. U toku je 61 multicentrična studija u tri zemlje, sa ili bez vankomicina u II fazi kliničkog ispitivanja kod bolesnika sa umereno teškom formom bolesti. Ispituje se primena u dozi od 3 ili 6 grama tokom 14 dana sa vankomicinom, nakon čega se terapija sa tolevamerom nastavlja još 14 dana. Povoljan terapijski učinak zabeležen je kod 71 do 89%, dok je recidiv infekcije javio kod 6 do 11% lečenih. Neželjena dejstva tolevamera su: opstipacija, mučnina, abdominalni diskomfor, ali i rezistencija kod 3% lečenih (17).

Rimfapicin je lek koji se primarno pokazao efikasnim u terapiji tuberkuloze. Deluje inhibitorno na beta subjedinicu RNK zavisne DNK polimeraze. Primenjuje se u kombinaciji sa metronidazolom, najčešće kod recidiva bolesti. Dovodi do dobrog terapijskog odgovora već nakon 10 dana primene. Retko se upotrebljava jer snažano indukuje enzime sistema citohroma P-450, i to izoforme: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4. Upravo iz ovog razloga se danas sve češće primenjuje strukturni analog rifaksimina, koji nema interakcije na nivou citohroma (18). Prednost rifaksimina je i u tome što se ne resorbuje, već dejstvo postiže samo u *in vitro* uslovima, tj. u crevnom sadržaju. Mehanizam dejstva je identičan dejstvu rifampicina. Primenjuje se oralno, i to u dozi od 200 mg na 8 sati tokom 10 dana, zajedno sa metronidazolom.

Pravu novinu u poslednjih nekoliko godina predstavlja upotreba bioloških agenasa, odnosno fekalna bakterioterapija. Kroz nazogastričnu uodenalnojejunalnu sondu plasira se posebno obrađen fekalni sadržaj zdravih osoba (zdravih dobrovoljaca ili najbližih srodnika), čime se postiže kolonizacija creva obolelog zdravim bakterijama. Istraživanja na relativno malom broju bolesnika pokazala su da je ova terapija uspešna kod 90% (19), odnosno 81-100% lečenih (20).

Važnu stavku u lečenju čini i suportivna terapija, zatim primena probiotika, kao i adekvatna ishrana obolelog. I pored napretka moderne medicine smrtnost od pseudomembranoznog kolitisa je

velika, posebno kod starijih osoba, te je svaka novina u terapiji ove bolesti značajna.

Prevenција i kontrola *C. difficile* infekcije

Sprečavanje kolonizacije i infekcije je osnovni cilj mera prevencije i kontrole *C. difficile* infekcije. Ove mere bi u zdravstvenim ustanovama trebalo da se primenjuju rutinski, sa pojačanim intenzitetom i većom kontrolom u slučaju pojave epidemije (21). Iako i pacijenti sa asimptomatskom infekcijom imaju ulogu u prenošenju ovog uzročnika, glavni rezervoar *C. difficile* su pacijenti sa ispoljenim znacima infekcije. U skladu sa tim, stepen kontaminacije bolničke sredine je proporcionalan broju pacijenata sa dijarejom. Iz tog razloga od velikog značaja je brza identifikacija i izolacija pacijenata sa infekcijom. Pacijent treba da bude u posebnoj sobi ili, ako postoji veći broj obolelih, može da se primeni kohortna izolacija u posebnoj sobi ili prostoru odvojenim paravanom. Pacijentima treba preporučiti ograničenje kretanja po odeljenju. Ako iz bilo kog razloga treba da pređu u drugo odeljenje ili ustanovu, osoblje tog odeljenja/ustanove treba da bude obavešteno (21, 22, 23).

Pacijenti koji su bili u kontaktu sa obolelima treba da budu pod nadzorom. Mere izolacije se uvode samo u slučaju pojave dijareje i primenjuju do 48h posle prestanka dijareje (21, 24).

Najčešći put prenošenja spora *C. difficile* su ruke osoblja, zatim kontaminirani predmeti i oprema (rektalni termometri), kao i direktan kontakt pacijenata sa kontaminiranom bolničkom sredinom (površine koje se često dodiruju, a retko čiste, npr. prekidači za svetlo u bolesničkim toaletima) (23).

Prema podacima iz velikog broja istraživanja, stepen kontaminacije soba u kojima su boravili bolesnici varira u opsegu od 2,9 do 75%. Spore *C. difficile* mogu da opstanu u bolničkoj sredini do 5 meseci, što ukazuje da, ako se prostor neadekvatno čisti i dezinfikuje, prenošenje uzročnika je moguće i više meseci posle otpusta pacijenta koji je primarno kontaminirao sobu (25).

Pravilno čišćenje i dezinfekcija bolničke sredine iz tog razloga ima veliki uticaj na smanjenje stepena kontaminacije bolničke sredine i incidenciju infekcije izazvane *C. difficile*. Preparati na bazi kvaternernih amonijumskih jedinjenja i alkohola koji se rutinski koriste nemaju sporocidni

efekat, te je obavezno koristiti preparate koji su delotvorni i protiv spora. Najčešće se preporučuju preparati na bazi hlora. Njihova efektivnost zavisi od koncentracije hlora u radnom rastvoru i kontaktnog vremena, pa preporuke proizvođača preparata treba striktno poštovati.

Oprema koja se koristi treba da bude za jednokratnu upotrebu ili namenjena samo pacijentima sa pseudomembranoznim kolitisom. Opremu i predmete koji se koriste za ostale pacijente posle upotrebe temeljno oprati ili dezinfikovati preparatom sa sporicidnim efektom (21).

Najvažnija mera prevencije i kontrola infekcija izazvanih *C. difficile* je higijena ruku. Dokazana je korelacija između stepena kontaminacije prostora i kontaminacija ruku osoblja. Kada je prostor kontaminiran 0-25%, ruke su bile kontaminirane 0%, 8% kada je prostor kontaminiran 26-50% i 36% kada je kontaminacija prostora preko 50% (26).

Osoblje mora da bude edukovano o specifičnostima ovog uzročnika, tj. rezistenciji spora na alkohole, što znači da preporuke za higijenu ruku koje važe u uobičajenom radu ne mogu da se primene u okviru mera protiv *C. difficile*. Ovo praktično znači da ne važi pravilo da ruke treba prati vodom i sapunom kada su vidljivo zaprljane ili kontaminirane, a ukoliko to nisu, treba koristiti sredstva na bazi alkohola. Ruke treba prati vodom i sapunom. Spore se tako mehanički uklanjaju, što znači da nema razlike između običnog i antimikrobnog sapuna. Upotreba rukavica doprinosi smanjenju kontaminacije ruku osoblja, pa rukavice treba koristiti prilikom rada sa pacijentima, ali i posle skidanja rukavica ruke obavezno treba oprati vodom i sapunom (21, 22).

Aktivno praćenje učestalosti infekcija izazvanih *C. difficile* i primena mera kontrole infekcija trebalo bi da bude sastavni deo programa kontrole infekcije svake bolnice (24).

Zaključak

Danas je poznato da je *Clostridium difficile* jedan od najčešćih prouzročivača intrahospitalnih infekcija i vodeći uzročnik postantibiotske dijareje, odnosno pseudomembranoznog kolitisa. Krajem 2001. godine zabeležen je porast broja obolelih i veći mortalitet naročito među osobama starijeg životnog doba, što je posledica

postojanja novog serotipa (NAP1/BI/027) koji sadrži genske mutacije koje utiču na njegovu patogenost. Bolest se klinički manifestuje slikom enterokolitisa sa učestalim tečnim kašastim ili vodenim stolicama, često sa primesama sluzi. Komplikacije su toksični megakolon, paralitički ileus, perforacija i peritonitis. Dijagnoza *C. difficile* infekcije se po pravilu može postaviti kod bolesnika sa dijarejom koja se pojavljuje u toku prva 72 h boravka u bolnici ili u periodu do 2 meseca posle sprovedene antibiotske terapije, a potvrđuje se pronalaženjem bakterije ili toksina u stolici ili kolonoskopski i/ili patohistološkim nalazom koji ukazuje na pseudomembranozni kolitis. Mikrobiološka dijagnostika podrazumeva korišćenje više laboratorijskih testova, koji se mogu podeliti u tri grupe: 1) testovi na bazi kultivisanja; 2) testovi za detekciju produkata *C. difficile* – glutamat dehidrogenaze i toksina A i/ili B; i 3) PCR testovi za detekciju gena za produkciju toksina. "Zlatni standard" je kultivisanje *C. difficile* iz stolice pacijenata, i to samo toksigenih sojeva (tzv. "toksigena kultura"). U terapiji *C. difficile* infekcije, bilo prvog ataka, bilo rekurentnih infekcija, koriste se antibiotici, i to: metronidazol i vankomicin. Metronidazol se daje kao inicijalna terapija oralno u dozi od 500 mg na 8 sati tokom 10-14 dana. Vankomicin se preporučuje kod bolesnika sa težom kliničkom slikom (broj leukocita veći od 15 000) oralno, u dozi od 125 mg na 6 sati tokom 10 do 14 dana. Komplikacije se leče kombinacijom metronidazola (intravenski) i vankomicina (oralno). Recidiv se leči istom terapijom kao i prvi atak bolesti. Novi antibiotici u terapiji pseudomembranoznog kolitisa su: rifaksimim, nitazoksinid, tolevamer, kao i fidaksomicin, koji se pokazao efikasnijim kod rezistentnih sojeva, a kod nekih bolesnika terapija boljeg izbora od vankomicina. U cilju sprečavanja i kontrole širenja infekcije izazvane ovom opasnom bakterijom, pored standardnih mera predostrožnosti, preporučuje se brza identifikacija pacijenata sa *C. difficile* infekcijom, primena kontaktne izolacije pacijenata, temeljno čišćenje i dezinfekcija bolesničkih soba i pravilna higijena ruku. Aktivno praćenje učestalosti *C. difficile* infekcije i primena mera kontrole infekcija trebalo bi da bude sastavni deo programa kontrole infekcije svake bolnice.

Literatura

1. Gerding DN. *Clostridium difficile* 30 years on: what has, or has not, changed and why? *Intern J Antimicrob Agent* 2009;33:S2-S8.
2. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, Pepin J, Wilcox MH; Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America. *Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA)*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31(5):431-55.
3. Kelly C, LaMont JT. *Clostridium difficile* — More Difficult Than Ever. *N Engl J Med* 2008; 359:1932-40
4. Hookman P, Barkin SJ. *Clostridium difficile* associated infection, diarrhea and colitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15(13):1554-80.
5. Kelly C, LaMont JT. *Clostridium difficile* infection. *Ann Rev Med* 1998;49:375-390.
6. Crobach MJT, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): Data review and recommendations for diagnosing Clostridium difficile – infection (CDI)*. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:1053-66.
7. Schmidt ML, Gilligan PH. *Clostridium difficile* testing algorithms: What is practical and feasible? *Anaerobe* 2009;15:270-3.
8. Stamper PD, Alcabasa R, Aird D, Babiker W, Wehrin J, Ikpeama I, Carroll KC. *Comparison of a commercial real-time PCR assay for tcdB detection to a cell culture cytotoxicity assay and toxigenic culture for direct detection of toxin-producing Clostridium difficile in clinical samples*. *J Clin Microbiol* 2009;47:373-8.
9. Sharp SE, Ruden LO, Pohl JC, Hatcher PA, Jayne LM, Ivie WM. *Evaluation of the C.Diff Quik Chek Complete Assay, a new glutamate dehydrogenase and A/B Toxin combination lateral flow assay for use in rapid, simple diagnosis of Clostridium difficile disease*. *J Clin Microbiol* 2010;48:2082-6.
10. Swindells J, Brenwald N, Reading N, Oppenheim B. *Evaluation of diagnostic tests for Clostridium difficile infection*. 2010;48:606-8.
11. Bartlett J, Gerding D. *Clinical recognition and diagnosis of clostridium difficile infection*. *Clin Infect Dis* 2008; 46:S12-8.
12. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP. *Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists*. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66(1):82-98.
13. Verma P, Makharia GK. *Clostridium difficile* associated diarrhea: new rules for an old game. *Trop Gastroenterol* 2011;32(1):15-24.
14. Balagopal A, Sears CL. *Clostridium difficile: new therapeutic options*. *Curr Opin Pharmacol* 2007;7(5):455-8.
15. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Gorbach S, Sears P, Shue YK; OPT-80-003 Clinical Study Group. *Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection*. *N Engl J Med* 2011;364(5): 422-31.
16. Musher DM, Logan N, Bressler AM, Johnson DP, Rossignol JF. *Nitazoxanide versus vancomycin in Clostridium difficile infection: a randomized, double-blind study*. *Clin Infect Dis* 2009;48(4):41-6.
17. Louie TJ, Peppe J, Watt CK, Johnson D, Mohammed R, Dow G, Weiss K, Simon S, John JF Jr, Garber G, Chasan-Taber S, Davidson DM; Tolevamer Study Investigator Group. *Tolevamer, a novel nonantibiotic polymer, compared with vancomycin in the treatment of mild to moderately severe Clostridium difficile-associated diarrhea*. *Clin Infect Dis* 2006;43(4):411-20.
18. Huhulescu S, Sagel U, Fiedler A, Pecavar V, Blaschitz M, Wewalka G, Allerberger F, Indra A. *Rifaximin disc diffusion test for in vitro susceptibility testing of Clostridium difficile*. *J Med Microbiol* 2011;60(Pt 8):1206-12.
19. van Nood E, Speelman P, Kuijper EJ, Keller JJ. *Struggling with recurrent Clostridium difficile infections: is donor faeces the solution?* *Euro Surveill* 2009;14(34). pii: 19316.

20. Bakken JS. Fecal bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe* 2009;15(6):285-9.
21. Rebmann T, Carrico RM, Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology. Preventing *Clostridium difficile* infections: an executive summary of the Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology's elimination guide. *Am J Infect Control* 2011;39(3):239-42.
22. Bobulsky GS, Al-Nassir WN, Riggs MM, Sethi AK, Donskey CJ. *Clostridium difficile* Skin Contamination in Patients with *C. difficile*-Associated Disease. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(3):447-50.
23. CDC. Sehulster L, Chinn RYW. Guidelines for environmental infection control in healthcare facilities. *MMWR* 2003;52(RR10);1-42.
24. Gerding DN, Muto CA, Owens RC. Measures to control and prevent *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis* 2008;46 Suppl 1:S43-49.
25. Kim KH, Fekety R, Batts DH, Brown D, Cudmore M, Silva J Jr, et al. Isolation of *Clostridium difficile* from the environment and contacts of patients with antibiotic-associated colitis. *J Infect Dis* 1981;143(1):42-50.
26. Weber DJ, Rutala WA, Miller MB, Huslage K, Sickbert-Bennett E. Role of hospital surfaces in the transmission of emerging health care-associated pathogens: Norovirus, *Clostridium difficile*, and *Acinetobacter* species. *Am J Infect Control* 2010;38:S25-33.

Klinika za plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju¹

UTICAJ VELIČINE EKSCIZIJE NA POJAVU METASTAZA KOD MELANOMA

INFLUENCE OF SIZE OF EXCISION TO OCCURRENCE OF METASTASES OF MELANOMA

Branislava Pušac¹, Predrag Grubor², Despot Branko¹

Uvod: Melanomi predstavljaju maligne neoplazme kože koje potiču od melanocita.

Cilj istraživanja: Ustanoviti značaj veličine ekscizije na pojavu lokalnog recidiva u području regionalnih limfnih čvorova u retrospektivnoj analizi kod 112 bolesnika liječenih od melanoma.

Metoda rada i materijal: Seriju čine 112 ispitanika. Prvu grupu čini ukupno 89 pacijenata. Od toga 34 muškarca prosječne starosti 54,8 godina. Žena 55 prosječne starosti 53,7 godina. Prva grupa bolesnika operisna je metodom ekscizije, kod koje se postekscizioni defekt mogao zatvoriti direktnim kožnim šavom. Operativni zahvati su rađeni u lokalnoj anesteziji. Drugu grupu čini ukupno 23 pacijenata. Od toga 11 muškarca, prosječne starosti 52,5 godina. Žena 12, prosječne starosti 58,4 godina. Kod duge grupe bolesnika (ispitanika) defekt se zbog ekstenzivnosti operativnog zahvata rekonstruisao sa slobodnim kožnim transplantatom (Tirsch) ili lokalnim režnjem.

Introduction: Melanomas are malignant neoplasms of the skin that are stimulated by melanocytes.

Aim: Coleration between significance of the size of excision and occurrence of local recidive in regional lymph nodes in a retrospective analysis of 112 patients treated with melanoma.

Methods and materials: Series consists of 112th of respondents. First group consisted of 89 patients (34 men average age of 54.8 years and 55 women of average age 53.7 years). First group of patients was operated by method of excisia, in which postexcisial defect could be closed by direct skin suture. Surgical procedures were performed under local anesthesia. Second group consisted of 23 patients(11 men, average age 52.5 years and 12 women, average age 58.4 years). Second groups of

Rezultati rada: Od ukupnog broja operisanih pacijenata, metastaze se su se pojavile u 38.4% slučajeva. Metastaze su se pojavile kod prve grupe ispitanika u regionalnim limfnim čvorovima kod 36% bolesnik,a u drugoj grupi u 47.8% slučajeva . Hi kvadrat test, na nivou značajnosti 0.05, nije pokazao statistički značajnu razliku između grupa u pojavi metastaza, asimptotska značajnost iznosi 0.297.Ovo nam je potvrdio i Mann-Whitney-ev test (asimptotska značajnost iznosi $0.299 < 0.05$). Diskusija Iako je melanom veoma dobro izučena bolest, na brojna pitanja još uvijek nema pravog odgovora.

Zaključak: U trećini bolesnika sa melanomom razvijaju se udaljene metastaze sa lokalizacijom u koži i limfnim čvorovima.Izbor operativne metode ne utiče statistički značajno na pojavu metastaza ali dubina tumora ipak statistički značajno utiče na pojavu metastaza.

Cljučne riječi: melanom,metastaze, excizio

patients defect reconstructed with free skin graft (Tirsch) or local flap because of extensiveness of surgery.

Results:Metastasis occurred in 38.4% of cases of the total number of operated patients. Metastases occurred in first group in regional lymph nodes in 36% of patients and in second group in 47.8% of cases. Chi square test, significance level of 0.05, showed no statistically significant difference between groups in occurrence of metastases, asymptotic significance is 0.297. This was confirmed by Mann-Whitney test (asymptotic significance is $0.299 < 0.05$).

Discussion:Although melanoma is a very good studied disease, many questions are still with no real answers.

Conclusion: At one third of patients with melanoma is recorded developed of distant metastases with localization in skin and lymph nodes. Selection of operating methods do not significantly affect the occurrence of metastasis, tumor depth, but still statistically significant impact on the occurrence of metastasis.

Keywords: *melanoma, metastasis, excision.*

Uvod

Melanomi predstavljaju maligne neoplazme kože koje potiču od melanocita. (1) Melanocitne ćelije sadrže melanosome, a oni su specijalizovane za biosintezu i transport melanina. (2) Melanociti se u koži nalaze u bazalnom sloju epidermisa. Sintaza se dešava u melanosomima, gdje se amino acid tirozin pod uticajem katalitičke influence tirozinaze oksiduje u dihydroxyphenylalanin (dopa) i onda u dopaquinon prije polimerizacije u melanin. (3) Paket pigmenta melanosoma izlazi iz melanocita dendritičkim procesom i fagocitizira se od okolnih keratinocita. Oni migriraju prema gore kroz epidermis dajući fenotipski oblik i stepen obojenosti kože. Termin melanom je prvi put predložio Carswell 1934. god. opisujući maligni karakter tumora. (4)

Naziv mladež (naevus) udomaćilo se za veliki broj različitih, većinom pigmentiranih promjena kože. (5) Uglavnom su to cirkumskriptne, kongenitalne displazije ili anomalije kože, koje postaju manifestne često tek u kasnije životno doba. Naziv naevus ipak pripada samo onim promjenama koje sadrže nevusne ćelije. (6,7)

Pigmentni nevusi imaju važnu ulogu u nastanku melanoma. Bolesnici koji imaju više od 20 pigmentiranih mladeža imaju tri puta viši rizik u nastanku melanoma. Navodi se da 40-50% melanoma nastaje iz pigmentiranih mladeža, 10-20% iz melanosis circumscripta preblastomatosa a 10% na nepromjenjenoj koži. (7,8,9) Osobe sa displastičnim nevus sindromom i porodičnim melanomom imaju 500 puta veću učestalost melanoma nego drugi oboljeli. Oboljeli od melanoma imaju i veći rizik od razvoja drugog primarnog tumora (10,11).

Incidenca melanoma je u stalnom porastu i raste brže od ostalih zloćudnih tumora kože. U različitim dijelovima svijeta godišnje se povećava od 3-8% na godinu. U Australiji je četvrti po učestalosti. U SAD-u je u posljednjih 20 godina porastao za 120,5 % (12). U Evropi žene obolijevaju dva puta češće od melanoma nego muškarci, a u SAD-u podjednako. Brojne studije pokazuju da žene imaju bolju stopu preživljavanja od muškaraca. Melanom nastaje najčešće u pedesetim godinama, osim lentigo maligna koji se najčešće pojavljuje u 70-im godinama. (13,4) U zadnje vrijeme se pojavljuje i u mlađoj životnoj dobi, između 25. i 44. godine života. U pubertetu se pojavljuje 0,3-0,4 % i to uglavnom iz gigantskih prirodnih nevusa (15).

Pojava metastatskih melanoma je rijetka kod djece. Većina serija gdje su prikazane incidence u godinama, pokazale su da su pacijenti sa primarnim lezijama između 30. i 60. godine starosti. (16)

Cilj istraživanja

Retrospektivnom analizom liječenih 112 bolesnika od melanoma na Klinici za plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju UMC Banja Luka, ustanoviti uticaj veličine ekscizije na pojavu lokalnog recidiva u području regionalnih limfnih čvorova.

Metoda rada i materijal

Ovaj rad predstavlja usmjerenu retrospektivnu analizu, bolesnika sa melanomom, liječenih na plastično rekonstruktivnom hirurgiju KC Banja Luka u period 2000. god. do 2010. godine. Seriju čine 112. ispitanika. Prvu grupu čini ukupno 89 pacijenata. Od toga 34 muškarca prosječne starosti 54,8 godina. Žena 55 prosječne starosti 53,7 godina. Prva grupa bolesnika operisna je metodom ekscizije, kod koje se postekscizioni defekt mogao zatvoriti direktnim kožnom šavom. Operativni zahvati su rađeni u lokalnoj anesteziji. (Tabela 1)

Učestalost po decenijama starosti –prva grupa ispitanika							
Muškarci	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80	80-90
		2	2	10	9	5	6
Žene	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80	80-90
	3	7	12	17	10	5	1

Tabela 1

Lokalizacija melanoma kod prve grupe ispitanika						
Glava vrat	Prednja strana trupa	Stražnja strana trupa Leđa	Gornji ekstremiteti	Donji ekstremiteti	Pol	Ukupno
3	7	14	1	9	muški	34
6	1	6	9	33	ženski	55

Tabela 2

U prvoj grupi pacijenata najučestalija lokalizacija kod muškog pola su bila leđa (14 pacijenata ili 41,18%) a kod ženskog pola donji ekstremiteti (33 pacijenta ili 60%). Metastaze su se pojavile kod 32 pacijenta ili 36 % bolesnika. (Tabela 2)

Drugu grupu čini ukupno 23 pacijenata. Od toga 11 muškarca, prosječne starosti 52,5 godina. Žena 12, prosječne starosti 58,4 godina. (Tabela 3) Kod duge grupe bolesnika (ispitanika) defekt se zbog ekstenzivnosti operativnog zahvata rekonstruis-

ao sa slobodnim kožnim transplantatom (Tirsch) ili loklanim režnjem. Kod određene grupe pacijenata rađena je SNLB dijagnostika. Kod klinički manifestnih metastaza u regionalnim limfnim čvorovima u istom operativnom aktu učinjena je evakuacija limfnih čvorova aksilarne ili ingvinalne regije. Evakuacija metastaski uvećanih limfnih čvorova poslije ekscizije učinjena je kao poseban operativni zahvat.

Učestalost po decenijama starosti kod druge grupe ispitanika							
Muškarci	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80	80-90
		1	0	5	2	2	0
Žene	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80	80-90
	0	1	4	1	2	4	0

Tabela 3

Lokalizacija melanoma kod druge grupe ispitanika						
Glava vrat	Prednja strana Trupa	Stražnja strana trupa Leđa	Gornji ekstremiteti	Donji ekstremiteti	Pol	Ukupno
0	1	8	1	1	muški	11
0	1	4	3	4	ženski	12

Tabela 4

Najučestalija lokalizacija u drugoj grupi kod muškog pola su leđa (8 pacijenata ili 72,7%). Najučestalija lokalizacija u drugoj grupi kod ženskog pola su leđa i donji ekstremiteti (4 pacijenta ili 33,3%). (Tabela 4) Metastaze su se pojavile kod 11 ili 48 % bolesnika.

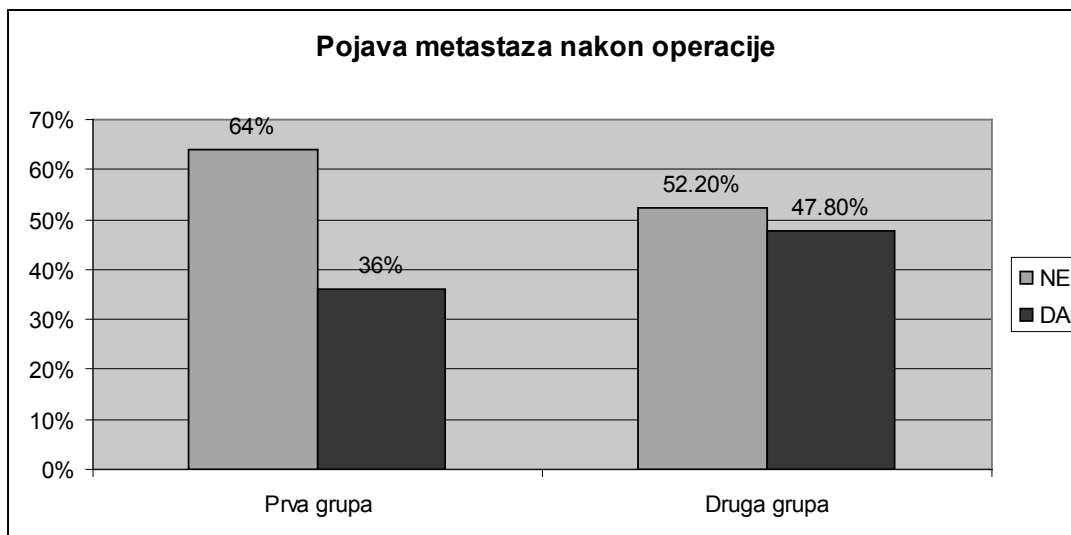
Rezultati istraživanja

Statistička obrada rezultata urađena je primjenom programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) gdje su korišćeni sljedeći testovi: Hi kvadrat test nezavisnosti, t-test, Kruskal-Wallisov test, Mann-Whitney-ev test, Pearson-ov

koeficijent korelacije. Hi kvadrat test je pokazao da nema statistički značajne razlike između grupa po polu. Asimptotska značajnost iznosi $0.401 < 0.05$.

Ako posmatramo operisane pacijente i razliku među polovima po dubini lokalizacije tumora možemo zaključiti sljedeće:

- Hi kvadrat test je pokazao statistički značajnu razliku među polovima po dubini tumora (asimptotska značajnost iznosi $0.006 < 0.05$).
- Mann-Whitney-ev test nam je ovu razliku i potvrdio, asimptotska značajnost iznosi 0.025.



Grafikon br. 6

Od ukupnog broja operisanih pacijenata, metastaze se su se pojavile u 38.4% slučajeva (tabela br.6). Metastaze su se pojavile kod prve grupe ispitanika u regionalnim limfnim čvorovima kod 36% bolesnika.

Ako posmatramo grupe pacijenata: u prvoj grupi su se meta promjene pokazale u 36% slučajeva (32 pacijenta od ukupno 89), a u drugoj grupi u 47.8% slučajeva (11 pacijenata od ukupno 23). Hi kvadrat test, na nivou značajnosti 0.05, nije pokazao statistički značajnu razliku između grupa u pojavi metastaza, asimptotska značajnost iznosi 0.297. Ovo nam je potvrdio i Mann-Whitney-ev test (asimptotska značajnost iznosi $0.299 < 0.05$). Statistički značajne razlike nema između grupa u pojavi metastaza nakon operacije. Iz datog ispitivanja da se zaključiti da nema statistički značajne razlike u pojavi metastaza po polu, Mann-Whitney-ev test. T-test, na nivou značajnosti 0.05, je pokazao statistički značajnu razliku u pojavi metastaza zavisi od dubine lokalizacije tumora. Mann-Whitney-ev test nam je to i potvrdio.

Diskusija

Iako je melanom veoma dobro izučena bolest, na brojna pitanja još uvijek nema pravog odgovora. (1)

Od svih malignih tumora, melanomi predstavljaju 1% svih malignih tumora. Takođe, predstavljaju 3% kutanih neoplazmi. Iz većine epidemioloških izvještaja vidimo povećanje incidence širom svijeta. (6)

U nastanku melanoma važnu ulogu ima mnogo egzogenih i endogenih uzroka. Od egzogenih najvažniju ulogu ima ultraljubičasto zračenje i sunčane opekotine. (7)

Zanastanak najčešćih zloćudnih tumorakože važan je kumulativni učinak višegodišnjih boravaka na suncu koje koža „pamti“. Intermitentno sunčanje povezano sa nastajanjem sunčanih opekotina u djetinjstvu i adolescenciji, ima važnu ulogu u nastajanju najzloćudnijeg tumora kože i vidljivih sluznica. Djetinjstvo i adolescencija su kritična razdoblja za kasniji razvoj zloćudnih tumora kože, jer se u tom životnom razdoblju apsorbira do 80% UV zraka. Ostalih 20% apsorbira se u ostalim

životnim dobima. Ovo saznanje nameće zaključak da pravilna i rana fotozaštita može smanjiti rizik od kasnijeg nastanka zloćudnih tumora (14).

Uvažavajući, insolaciju kao glavni etiološki faktor, učestalost pojave zloćudnih tumora kože varira na različitim geografskim širinama. Idući od ekvatora prema polovima za svakih 10 stepeni geografske širine učestalost se smanjuje za oko 50%. Ovi podaci nesumnjivo potvrđuju saznanje da pretjerano izlaganje sunčevim zracima ima kancerogeni efekat. (12)

Treći faktor rizika je genetska predispozicija, a posljednji je imunosupresija i imunodeficijencija. (9)

Melanom nije izložen seksualnoj predilekciji. Naime incidenca nastanka melanoma jednaka je između muškaraca i žena. I ovo istraživanje potvrđuje podjednaku učestalost nastanka melanoma kod žena i muškaraca u našoj populaciji. (8) Nakon izražene sumnje da se radi o melanomu slijedi već navedena eksciziona biopsija. Radi se o malom, ambulantom hirurškom zahvatu u lokalnoj anesteziji. Ukoliko se radi o dobroćudnoj promjeni taj dijagnostički zahvat će istovremeno biti i terapijski. Ukoliko se radi o zloćudnom tumoru, odnosno melanomu, patohistološkim nalazom dobićemo vrlo važne podatke. Ti podaci se odnose na veličinu tumora, njegovo prodiranje u dubinu kože, zahvaćenost krvnih sudova, perineuralno širenje, broj mitozna i još dosta drugih podataka koji će odrediti budući način hirurškog liječenja. (7) Nehirurške struke koriste dermatoskopiju kao pomoćnu dijagnostiku, ali opet nakon izražene sumnje slijedi eksciziona biopsija.

Širina ekscizije tumorske promjene u sve tri dimenzije, zadana je i opisana u uvodnom dijelu od strane američkog udruženja za rak. Kroz proteklo vrijeme se stav o širini ekscizije mjenjao, a u zadnjoj deceniji se izdiferencirao na pomenute dimenzije. (9)

Glavna uloga radikalne ekscizije tumorske promjene je spriječavanje njenog lokalnog širenja. Zadani kriteriji zadovoljavaju spriječavanje lokalnog širenja. Uglavnom, sa poštivanjem tih standarda prilikom operacije nemamo znakova lokalnog napredovanja. Iznimno rijetko javljaju se lokalne metastaze u koži, koje su više posljedica velike debljine tumora, nego nedovoljne lokalne ekscizije. (14)

Nakon obavljene melanomske ekscizije, slijedi ispitivanje regionalnih limfnih čvorova i eventualno otkrivanje mikrometastaza. To je metoda sentinel biopsije koju smo uveli u rutinsku praksu u zadnje tri godine. Prije uvođenja SNLB, kao dijagnostičke metode, u prošlosti su se regionalni limfni čvorovi odstranjivali samo u slučaju evidentnih metastaza (makrometastaza). (12) Iza toga je slijedio period kada su se pripadajući limfni čvorovi odstranjivali preventivno. Metoda SNLB omogućuje otkrivanje malignih ćelija u čvoru stražaru (prvom čvoru u limfnom drenažnom bazenu). Prednost metode sastoji se tome da se otkrije maligne ćelije, dok limfni čvor još nije potpuno izmjenjen. Nakon dijagnostike malignih ćelija slijedi limfadenektomija regije, ali ne kasno kada se radi o makrometastazama. Sa adekvatnom ekscizijom i provedenom sentinel biopsijom, hirurško liječenje bi bilo završeno. (5)

Zaključak

Melanom predstavlja opakost bolesti sa nepredvidivim tokom i ishodom liječenja koja pojavljuje kod muškaraca u petoj i šestoj deceniji života, a kod žena u petoj i osmoj deceniji života. U trećini bolesnika sa melanomom razvijaju se udaljene metastaze sa lokalizacijom u koži i limfnim čvorovima.

Izbor operativne metode ne utiče statistički značajno na pojavu metastaza ali dubina tumora ipak statistički značajno utiče na pojavu metastaza.

Literatura

1. Adani R. *The neurovascular island flap in thumb reconstruction.* *J Hand Surger Am* 2001;26(1):164-4. (hirurgija)
2. Aitken JF, Elwood JM, Lowe JB, i sur. *A randomised trial of population screening for melanoma.* *J Med Screen* 2002;9:33-7. (dijagnostika)
3. Ballo MT, Ang KK. *Radiation therapy for malignant melanoma.* *Surg Clin North Am.* 2003 Apr;83(2):323-42. (radioterapija)
4. Brau –Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology.* 2. izd. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag; 2000; 1036-45.
5. Braun- Falco O, Plewig G, Wolf HH, Burdgorf WHC. *Malignant Epithelial Tumors.* In: Braun- Falco O, Plewig G, Wolf HH, Burdgorf WHC. *Dermatology 2nd Ed.* Berlin: Springer – Verlag 2000: 1463-89.
6. Carlson GW, Murray DR, Lyles RH, Hestley A, Cohen C. *Sentinel lymph node biopsy in the management of cutaneous head and neck melanoma.* *Plast Reconstr Surg.* 2005;115:721-8. sentinel
7. Cascinelli N, Clemente C. *Melanoma of the skin.* In: Amesjo B, Burn I, Denis L, Mazzeo F, eds. *Surgical oncology.* Berlin: Springer-Verlag 1989.
8. Clary BM, Brady MS, Lewis JJ, Coit DG. *Sentinel lymph node biopsy in the management of patients with primary cutaneous melanoma: review of large single institutional experience with an emphasis on recurrence.* *Ann Surg* 2001;233(2):250-8. (klasifikacija)
9. Cochran AJ, Bhuta S, Eberhard P, Ribas A. *The shifting patterns of metastatic melanoma.* *Clin Lab Med* 2000;4(20):759-83. recidivi
10. Conley J, Pack GT. *Melanoma of the mucous membranes of the head and neck.* *Arch Otolaryngol* 1999;99:349-59.
11. Day SJ, Kim CJ, Reintgen DS. *Metastatic melanoma: chemotherapy to biochemotherapy.* *Cancer Control* 2002;9:31-8.
12. F.Rudman, Z Stanec *Medix*, Vol.16No. 87/88 2010.
13. Ganesan P, Bakhshi S. *Systemic therapy for melanoma.* *Nati Med J India.* 2010 Jan-Feb;23(1):217.
14. Gimotty PA, Guerry D, Ming ME, i sur. *Thin primary cutaneous melanoma: a prognostic tree for 10-year metastasis is more accurate than American Joint Committee on Cancer Staging.* *J Clin Oncol* 2004;22(18):2668-76. (klasifikacija)
15. Hall HI, Miler DR, Rogers JD, Bewerse B. *Update on the incidence and mortality from melanoma in the United States.* *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 35-42.
16. Kalady MF, White RJ, Johnson L, Tyler DS, Seigler HF. *Thin melanomas predictive lethal characteristics from a 30-year clinical experience.* *Ann Surg* 2003;238:528-37. (PH)

¹Traumatološka Klinika UMC Banja Luka

VRIJEDNOST ERKERA KOD PREGLEDA RAZVOJNOG POREMEĆAJA KUKA – NAŠA ISKUSTVA

VALUE ERKER REVIEW OF DEVELOPMENT OF HIP DISORDER - OUR EXPERIENCE

Grubor Predrag¹, Marinko Domuzin¹, Milan Grubor¹

Uvod: Razvojni poremećaj kuka (RPK) označava izraženu dislokaciju (lateralizaciju i kranijalizaciju) glave femura u odnosu na slabije razvijeni (hipoplastičan i strmiji) acetabulum.

Cilj rada: Utvrditi vrijednost erкера kod 6123 novorođenčadi pri prvom sonografskom pregledu u Klinici za traumatologiju UMC Banja Luka. U petogodišnjem periodu pregledano je 6132 novorođenčadi, od toga 2965 djevojčica i 3167 dječaka sa evidencijom na godišnjem nivou.

Materijal i metode: Ispitivanje je predstavljeno kao petogodišnja retrospektivno-prospektivna studija od 01.01.2006. do 31.12.2010.godine. Od dijagnostičkih procedura rađena UZV dijagnostika po Grafu, aparatom "LOGIQ 5" CE 0459 GE Medical Systems 2002. Sonografski koštano izbočenje- erker može izgledati: ugaon, zatupljen (stopljen), okrugao, okrugao do zaravnjena i zaravnjen. Izgled desnog erker na prvom sonografskom pregledu bio je: ugaon 90,9%, zatupljen 1% i okrugao u 7 % slučajeva.

Zaključak: Na desnom kuku kod svih pacijenata erker je bio ugaoni (100%), a na lijevom kuku ugaoni kod 61.9%, zatupljen (stopljen) 28.6% i okrugao kod 9.5% pacijenata. Ovo se uklapa sa srednjom vrijednošću ugla alfa i beta za desni i lijevi kuki i potvrđuje korelaciju odnosa alfa i beta ugla sa tipom erкера.

Ključne riječi: erker, razvojni poremećaj kuka, UZV

Introduction: Developmental hip disorders (DHD) indicates pronounced dislocation (lateralisation and cranialisation) head of femur in relation to underdeveloped (hypoplastic and steeper) acetabulum.

Objective: Aim of work is to determine EKER value in 6123 newborns at first sonographic review at Department of Traumatology UMC

Izgled desnog erker na prvom kontrolnom sonografskom pregledu bilo je ugaon u 92.9%, zatupljen 2% i okrugao u 5.1% slučajeva. Na drugom pregledu erker je kod desnog kuka bio: ugaon kod 97.7%, zatupljen u 2.3%. Lijevi erker ima lošije karakteristike: ugaon 34.1%, zatupljen 5.7%, okrugao 55.7%, okrugao do zaravnjen 3.4% i zaravnjen kod 1.1% slučajeva. Kod trećeg sonografskog pregleda erker je ugaon desno kod 92.9%, a lijevo kod 56.6%, zatupljen 5.7% i okrugao kod 37.7% slučajeva. Treći pregled na desnom kuku kod svih pacijenata erker je bio ugaon (100%), a na lijevom kuku ugaoni kod 61.9%, zatupljen 28.6% i okrugao kod 9.5% pacijenata.

Diskusija: Razvojni poremećaj kuka je najčešće oboljenje zgloba kuka u prvoj godini života. Manifestuje se kao iščašenje kod djece, a u odraslom dobu rezultuje teškim oblicima koksartroza.

Banja Luka. The five-year period, 6132 infants were examined, of which 2965 girls and 3167 boys from with records on an annual basis.

Materials and methods: Examination is presented as a five-year retrospective-prospective study from 01.january2006. to 31.december.2010. Diagnostic procedure was ultrasound conducted by Graf, apparatus "LOGIQ 5 'CE 0459 GE Medical Systems 2002. Bone convexity was present by EKER- angular, dull (merged), round, round to flat and flat look.

Results: Results of bone protrusion in first EKER sonographic overview of right hip was in angular 90.9%, dull (merged) 1% and round u7% of cases. Bone protrusion in first control EKER sonographic examination of right hip was angular 92.9%, dull (merged) 2% and round in 5.1% of cases. Second

control showed EKER of right hip angle at 97.7%, blunted (merged) in 2.3%, while left hip is worse is angular characteristics of 34.1%, blunted (merged) 5.7%, and most often was round 55.7%, rounded up and flattened at 3.4% and 1.1% of flattened. At third sonographic review, EKER at right hip, angular was 92.9% and left at 56.6%. , 5.7% and the dull round of 37.7% of cases. On right hip in all patients EKER is angular (100%), and the left hip angular at 61.9%, blunted (merged) 28.6% and 9.5% for spherical patients.

Discussion: Hip disorder was the most frequent disease of hip joint in first year of life. It manifests itself as a dislocation in children and in adulthood results in severe coxarthrosis.

Conclusion: At all patients EKER of right hip was angular (100%), and of left hip was angular at 61.9%, blunted (merged) 28.6% and 9.5% in round. It is corresponding with mean value of alpha and beta angles for right and left hip. Worse clinical findings confirm correlation of left hip relationship of alpha and beta angle with type of EKER.

Key words: EKER, development of hip disorder, ultrasonografic procedures,

Uvod

Razvojni poremećaj kuka (RPK) označava izraženu dislokaciju (lateralizaciju i kranijalizaciju) glave femura u odnosu na slabije razvijeni (hipoplastičan i strmiji) acetabulum.(1) Još je Hipokrat unazad dvije hiljade godina opisao urođeno iščašenje kuka kao posljedicu intrauterine trauma. G. Dipitren i A. Paleta su 1826 godine opisali patoanatomsku sliku iščašenog kuka. V. von Rozer je putem adukcionog i abdukcionog manevra dijagnostikovao iščašenje kuka. L. Damany je 1912 god. opisao fenomen preskoka, a M. Ortolani je 1935 god. uveo luksacioni test u dijagnostici "kukova koji tendiraju ka luksaciji".(1)

Tokom 1957 godine češki ortoped A. Pavlik je izradio remenčice koji se i danas koriste u liječenju razvojnog poremećaja kuka.(1,2,3,4,5)

Najznačajniji pomak u ranom dijagnostikovanju RPK postignut je primjenom ultrazvuka. Kratochwil i Zwexmuller su 1974 god. putem ultrazvuka prikazali i razlučili dijelove koštanog tumora od okolnih mekih struktura, a 1975 god. prikazali apsces u m. iliopsoasu. Stuhler 1982 god. ukazuje na značaj ultrazvuka u ortopediji.

Kramps i Lenschow su 1979 god. prvi objavljuju prikaz kuka kod odraslih ultrazvučnom metodom. Tokom 1979 god. R. Graf i saradnici započinju istraživanje kuka novorođenčadi i odojčadi upoređujući sonografske sa histološkim nalazima Oelkersa. Na osnovu tih istraživanja tokom 1981 god. napravio je ultrazvučni prikaz anatomskih struktura kuka i objavio rezultate eksperimentalnog rada o ultrazvučnoj dijagnostici kuka, a 1984 god. i rezultate završne kliničke studije. Od tada ultrazvuk se koristi u rutinskoj dijagnostici RPK.(1) jer omogućava sigurnu i bezbijednu vizualizaciju već u prvim danima života. Na osnovu spoznaja Graf je ustanovio ultrazvučnu anatomiju kuka.

U toj anatomiji erker je najlateralnija tačka koštanog konkavитета acetabuluma. Predstavlja onu tačku u kojoj koštani krov prelazi iz konkavитета u konveksitet ilijačne kosti. Određivanje erkeru pomaže jedna mala eho praznina na prelomnoj tački i ova sjena predstavlja najlateralniju tačku.

Cilj rada

Utvrđiti korelaciju odnosa kliničkog nalaza RPK sa tipom erkeru kod 6132 ispitanika.

Materijal i metode

Ispitivanje je predstavljeno kao petogodišnja retrospektivno-prospektivna studija od 01.01.2006. do 31.12.2010. godine. Ispitivanjem su obuhvaćena novorođenčad do navršene jedne godine, a obavljena su u Klinici za traumatologiju UMC Banja Luka. Lični karton pacijenta obuhvata klinički i ultrazvučni nalaz a sadrži sledeće opšte podatke : ime i prezime, datum pregleda, datum rođenja, pol i adresa stanovanja. Sonografija kuka desno i lijevo sadrži opis koštanog izbočenja-erkeru. Od dijagnostičkih procedura rađena UZV dijagnostika po Grafu, aparatom "LOGIQ 5" CE 0459 GE Medical Systems 2002.

Za statističku obradu podataka korišten je analitičko-statistički sistem SPSS (Statistical Package for the Social Sciences)-verzija 18, a za grafičko prikazivanje rezultata istraživanja Microsoft Excel 2007. Pri istraživanju veza između dvije kategorijske promjenjive korišten je χ^2 test nezavisnosti.

Rezultati

Ispitivanjem su obuhvaćena novorođenčad do navršene jedne godine, a u jednom slučaju do navršene treće godine. U petogodišnjem periodu pregledano je 6132 novorođenčadi, od toga 2965 djevojčica i 3167 dječaka sa evidencijom na godišnjem nivou. Tokom 2006. god. 172, 2007. god. 1072, 2008. god. 1552, 2009. god. 2125, 2010. god. 1211. U ukupnom broju liječenih muški su činili 4 % a ženska novorođenčad 96%. Kod prvog pregleda dob djeteta je značajno smanjena tokom godina od 2006. god.(76 dana) do 2010. god. (31 dan).

Prikaz koštanog izbočenja -erker sa ugaonim, zatupljenim (stopljenim), okruglim, okruglim do zaravnjenim i zaravnjenim izgledom. (Tabela 1 i 2.)

Koštano izbočenje erker - desno		Godina pregleda					Ukupno
		2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	
ugaono	N	4	15	24	34	13	90
		4.4%	16.7%	26.7%	37.8%	14.4%	90.9%
	%	100.0%	93.8%	96.0%	94.4%	72.2%	
		4.0%	15.2%	24.2%	34.3%	13.1%	
zatupljeno (stopljeno)	N	0	0	0	0	1	1
		.0%	.0%	.0%	.0%	100.0%	1.0%
	%	.0%	.0%	.0%	.0%	5.6%	
		.0%	.0%	.0%	.0%	1.0%	
okruglo	N	0	1	0	2	4	7
		.0%	14.3%	.0%	28.6%	57.1%	7.1%
	%	.0%	6.3%	.0%	5.6%	22.2%	
		.0%	1.0%	.0%	2.0%	4.0%	
okruglo do zaravnjeno	N	0	0	1	0	0	1
		.0%	.0%	100.0%	.0%	.0%	1.0%
	%	.0%	.0%	4.0%	.0%	.0%	
		.0%	.0%	1.0%	.0%	.0%	
Ukupno	N	4	16	25	36	18	99
	%	4.0%	16.2%	25.3%	36.4%	18.2%	100.0%

Tabela 1. Koštano izbočenje desnog erker - prema godinama pregleda

Koštano izbočenje erker - lijevo		Godina pregleda					Ukupno
		2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	
ugaono	N	0	0	0	1	1	2
		.0%	.0%	.0%	50.0%	50.0%	2.0%
	%	.0%	.0%	.0%	2.8%	5.6%	
		.0%	.0%	.0%	1.0%	1.0%	
zatupljeno (stopljeno)	N	0	0	1	0	1	2
		.0%	.0%	50.0%	.0%	50.0%	2.0%
	%	.0%	.0%	4.0%	.0%	5.6%	
		.0%	.0%	1.0%	.0%	1.0%	
okruglo	N	4	15	23	24	15	81
		4.9%	18.5%	28.4%	29.6%	18.5%	81.8%
	%	100.0%	93.8%	92.0%	66.7%	83.3%	
		4.0%	15.2%	23.2%	24.2%	15.2%	
okruglo do zaravnjeno	N	0	1	1	11	1	14
		.0%	7.1%	7.1%	78.6%	7.1%	14.1%
	%	.0%	6.3%	4.0%	30.6%	5.6%	
		.0%	1.0%	1.0%	11.1%	1.0%	
Ukupno	N	4	16	25	36	18	99
	%	4.0%	16.2%	25.3%	36.4%	18.2%	100.0%

Tabela 2. Koštano izbočenje lijevog erker - prema godinama pregleda

Ježgre okoštavanja su bile prisutne u 2% kod prvog pregleda. Nalaz po Grafu desnog kuka na prvom pregledu je bio Ia 2 %, Ib 89.9 % , Ila+ 5.1%, Ila- 2%, i D 1%. Nalaz po Grafu lijevog kuka na prvom pregledu bio je Ib 3%, Ila+ 44.4%, Ila- 24.2%, Iib 11.1%, Iic 10.1% i D 7.1%. Na prvom pregledu 58.6% djece je zahtjevalo profilatičke mjere (abdukciono prepovijanje i vježbe), a 41.4 % djece nije bilo za profilatičke procedure nego za liječenje.

Koštano izbočenje desnog erker na prvom kontrolnom UZV pregledu bilo je ugaono u 92.9%, zatupljeno (stopljeno) 2% i okruglo u 5.1% slučajeva. (Tabela 3,4)

Koštano izbočenje erker - desno (K1)	Godina pregleda					Ukupno	
	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.		
ugaono	N	4	16	24	34	14	92
	%	4.3%	17.4%	26.1%	37.0%	15.2%	92.9%
		100.0%	100.0%	96.0%	94.4%	77.8%	
	4.0%	16.2%	24.2%	34.3%	14.1%		
zatupljeno (stopljeno)	N	0	0	1	1	0	2
	%	.0%	.0%	50.0%	50.0%	.0%	2.0%
		.0%	.0%	4.0%	2.8%	.0%	
	.0%	.0%	1.0%	1.0%	.0%		
okruglo	N	0	0	0	1	4	5
	%	.0%	.0%	.0%	20.0%	80.0%	5.1%
		.0%	.0%	.0%	2.8%	22.2%	
	.0%	.0%	.0%	1.0%	4.0%		
Ukupno	N	4	16	25	36	18	99
	%	4.0%	16.2%	25.3%	36.4%	18.2%	100.0%

Tabela 3 Koštano izbočenje desnog erker kuka prema godinama pregleda tokom prvog kontrolnog pregleda

Na lijevom kuku ugaoni erker je znatno manjem procentu tek kod 15.2%, zatupljen(stopljen) kod 2 %, a značajno veći procenat okrugao u 69.7%, okrugao do zaravnjen 11.1%, a zaravnjen kod 2% pacijenata.(Tabela 4)

Koštano izbočenje erker - lijevo (K1)	Godina pregleda					Ukupno	
	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.		
ugaono	N	0	12	0	1	2	15
	%	.0%	80.0%	.0%	6.7%	13.3%	15.2%
		.0%	75.0%	.0%	2.8%	11.1%	
	.0%	12.1%	.0%	1.0%	2.0%		
zatupljeno (stopljeno)	N	0	0	1	1	0	2
	%	.0%	.0%	50.0%	50.0%	.0%	2.0%
		.0%	.0%	4.0%	2.8%	.0%	
	.0%	.0%	1.0%	1.0%	.0%		
okruglo	N	4	3	24	27	11	69
	%	5.8%	4.3%	34.8%	39.1%	15.9%	69.7%
		100.0%	18.8%	96.0%	75.0%	61.1%	
	4.0%	3.0%	24.2%	27.3%	11.1%		
okruglo do zaravnjeno	N	0	1	0	7	3	11
	%	.0%	9.1%	.0%	63.6%	27.3%	11.1%
		.0%	6.3%	.0%	19.4%	16.7%	
	.0%	1.0%	.0%	7.1%	3.0%		
zaravnjeno	N	0	0	0	0	2	2
	%	.0%	.0%	.0%	.0%	100.0%	2.0%
		.0%	.0%	.0%	.0%	11.1%	
	.0%	.0%	.0%	.0%	2.0%		
Ukupno	N	4	16	25	36	18	99
	%	4.0%	16.2%	25.3%	36.4%	18.2%	100.0%

Tabela 4 Koštano izbočenje lijevog erker kuka prema godinama pregleda tokom prvog kontrolnog pregleda

Jezgro okoštavanja desno prisutno u 25.3%, a nedostaje kod 74.7%. Nalaz po Grafu 25.3% Ia, 69.7% Ib i 5.1% IIB na desnom kuku. Na lijevom kuku nalaz je lošiji i Ia je bio samo kod 1% pacijenata, Ib 16.2%, IIB 46.5%, IIC 20.2%, D 11.1% i IIIa 5.1% slučajeva. Na drugom kontrolnom pregledu najmlađe dijete tokom 2006 god. je imalo 136 dana, a najstarije 162 dana, a tokom 2010 god. najmlađe je imalo 75 dana, a najstarije 124 dana. Dominantan je broj ženske djece 86 u odnosu na muškarce svega 2 pacijenta. Erker je kod desnog kuka ugaoni kod 97.7%, zatupljen (stopljen) u 2.3%, a lijevo ima lošije karakteristike: ugaoni je kod 34.1%, zatupljen (stopljen) 5.7%, a najčešće je bio okrugao 55.7%, okrugao do zaravnjen j kod 3.4% i zaravnjen kod 1.1% slučajeva.(Tabela5)

Koštano izbočenje erker - desno (K2)	Godina pregleda					Ukupno	
	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.		
ugaono	N	4	5	25	35	17	86
	%	4.7%	5.8%	29.1%	40.7%	19.8%	97.7%
		100.0%	100.0%	100.0%	97.2%	94.4%	
	4.5%	5.7%	28.4%	39.8%	19.3%		
zatupljeno (stopljeno)	N	0	0	0	1	1	2
	%	.0%	.0%	.0%	50.0%	50.0%	2.3%
		.0%	.0%	.0%	2.8%	5.6%	
	.0%	.0%	.0%	1.1%	1.1%		
Ukupno	N	4	5	25	36	18	88
	%	4.5%	5.7%	28.4%	40.9%	20.5%	100.0%

Tabela 5 Koštano izbočenje erker kuka na desnom kuku na drugom UZV kontrolnom pregledu.

Koštano izbočenje erker - lijevo (K2)		Godina pregleda					Ukupno	
		2006.	2007.	2008.	2009.	2010.		
ugaono	N	1	2	12	11	4	30	
	%	3.3%	6.7%	40.0%	36.7%	13.3%	34.1%	
		25.0%	40.0%	48.0%	30.6%	22.2%		
1.1%	2.3%	13.6%	12.5%	4.5%				
zatupljeno (stopljeno)	N	2	0	0	0	3	5	
	%	40.0%	.0%	.0%	.0%	60.0%	5.7%	
		50.0%	.0%	.0%	.0%	16.7%		
2.3%		.0%	.0%	.0%	3.4%			
okruglo	N	1	2	13	24	9	49	
	%	2.0%	4.1%	26.5%	49.0%	18.4%	55.7%	
		25.0%	40.0%	52.0%	66.7%	50.0%		
1.1%		2.3%	14.8%	27.3%	10.2%			
okruglo do zaravnjeno	N	0	0	0	1	2	3	
	%	.0%	.0%	.0%	33.3%	66.7%	3.4%	
		.0%	.0%	.0%	2.8%	11.1%		
.0%		.0%	.0%	1.1%	2.3%			
zaravnjeno	N	0	1	0	0	0	1	
	%	.0%	100.0%	.0%	.0%	.0%	1.1%	
		.0%	20.0%	.0%	.0%	.0%		
.0%		1.1%	.0%	.0%	.0%			
Ukupno		N	4	5	25	36	18	88
		%	4.5%	5.7%	28.4%	40.9%	20.5%	100.0%

Tabela 6 Koštano izbočenje erker na lijevom kuku na drugom UZV kontrolnom pregledu.

Jezgro okoštavanja na desnom kuku prisutno kod 70.5%, a nedostaje u 29.5% slučajeva, a lijevo obrnuto prisutno je tek u 2% slučajeva, a nedostaje kod 98%. Nalaz po Grafu desno Ia 69.3%, Ib 30.7%. Nalaz po Grafu lijevog kuka Ia 4.5%, I b 35.2%, Iib 36.4%, Iic 18.2%, D 4.5% i IIIa 1.1%.Znači da je najveći broj pripadao nezrelim kukovima.Nakon drugog kontrolnog pregleda liječenje je završeno kod 39.8%, a nastavljeno u 60.2% slučajeva.

Kod trećeg kontrolnog pregleda najmlađe dijete tokom 2006. god. imalo je 176 dana, što je bilo i jedino dijete u toj godini na trećoj kontroli, a tokom 2010.god.najmlađe je imalo 102 dana, a najstarije 208 dana.Dominantan je broj ženske (51) u odnosu na mušku (2) djecu.

Erker je ugaoni desno kod 92.9%, a lijevo kod 56.6%., zatupljen 5.7% i okrugao kod 37.7% slučajeva.

Koštano izbočenje erker - desno (K3)		Godina pregleda					Ukupno
		2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	
ugaono	N	1	2	13	26	11	53
	%	1.9%	3.8%	24.5%	49.1%	20.8%	92.9%

Tabela 7 Koštano izbočenje desnog erker prema godinama pregleda tokom trećeg kontrolnog pregleda

Koštano izbočenje erker - lijevo (K3)		Godina pregleda					Ukupno	
		2006.	2007.	2008.	2009.	2010.		
ugaono	N	1	1	9	11	8	30	
	%	3.3%	3.3%	30.0%	36.7%	26.7%	56.6%	
		100.0%	50.0%	69.2%	42.3%	72.7%		
1.9%	1.9%	17.0%	20.8%	15.1%				
zatupljeno (stopljeno)	N	0	1	1	0	1	3	
	%	.0%	33.3%	33.3%	.0%	33.3%	5.7%	
		.0%	50.0%	7.7%	.0%	9.1%		
.0%		1.9%	1.9%	.0%	1.9%			
okruglo	N	0	0	3	15	2	20	
	%	.0%	.0%	15.0%	75.0%	10.0%	37.7%	
		.0%	.0%	23.1%	57.7%	18.2%		
.0%		.0%	5.7%	28.3%	3.8%			
Ukupno		N	1	2	13	26	11	53
		%	1.9%	3.8%	24.5%	49.1%	20.8%	100.0%

Tabela 8 Koštano izbočenje lijevog erker prema godinama pregleda tokom trećeg kontrolnog pregleda

Jezgro okoštavanja na desnom kuku prisutno je kod 98.1 %, a nedostaje kod 1.9% kukova. Na lijevom kuku jezgra se nalazi 13.2%, a nedostaje u 86.8% slučajeva.

Nalaz po Grafu desnog kuka Ia je 98.1% i Ib 1.9%. Nalaz po Grafu lijevoje sa većim procentom nezrelih kukova.Nalaz Ia je bio kod 1.9%, Ib 58.5% i Iib 39.6%. Liječenje je nakon trećeg kontrolnog pregleda nastavljeno abdukcionim gaćama u 35.9% slučajeva, Pavlikovim remenčićima 3.8%, a profilaksa sa abdukcionim gaćama tipa Niva optima C nastavljeno kod 60.4% pacijenata. Nakon trećeg kontrolnog pregleda liječenje je završeno kod 60.4%, a nastavljeno kod 39.6 % pacijenata.

Kod četvrtog kontrolnog pregleda najmlađe dijete tokom 2008. god. imalo je 128 dana, a najstarije 205 dana. U 2010. god. najmlađe dijete je imalo 163, a najstarije 211 dana. Tokom četvrte kontrole sve su bila ženska djeca.

Koštano oblikovanje acetabuluma desnog kuka u 100% slučajeva je dobro, a na lijevom kuku dobro je kod 90.5%, a nedostavno (manjkavo) kod

9.5%. Na desnom kuku kod svih pacijenata erker je ugaoni (100%), a na lijevom kuku ugaoni kod 61.9%, zatupljen (stopljen) 28.6% i okrugao kod 9.5% pacijenata.

Koštano izbočenje erker - desno (K4)		Godina pregleda			Ukupno
		2008.	2009.	2010.	
ugaono	N	4	15	2	21
	%	19.0%	71.4%	9.5%	100.0%

Tabela 9 Koštano izbočenje desnog erkerera prema godinama pregleda tokom četvrtog kontrolnog pregleda

Koštano izbočenje erker - lijevo (K4)		Godina pregleda			Ukupno
		2008.	2009.	2010.	
ugaono	N	4	9	0	13
	%	30.8%	69.2%	.0%	61.9%
		100.0%	60.0%	.0%	
zatupljeno (stopljeno)	N	0	6	0	6
	%	.0%	100.0%	.0%	28.6%
		.0%	40.0%	.0%	
okruglo	N	0	0	2	2
	%	.0%	.0%	100.0%	9.5%
		.0%	.0%	100.0%	
Ukupno	N	4	15	2	21
	%	19.0%	71.4%	9.5%	100.0%

Tabela 10. Koštano izbočenje desnog erkerera prema godinama pregleda tokom četvrtog kontrolnog pregleda

Hrskavičavi dio acetabulum desno kod svih pacijenata pripada tipu Ia (100%), a kod lijevog kuka Ia je u 90.5% i Ib kod 9.5% pacijenata. Jezgro okoštavanja desno prisutno kod svih kukova (100%), a lijevo kod 28.6% dok još uvijek nedostaje kod 71.4% kukova. Nalaz po Grafu na desnom kuku kod svih pacijenata je tip Ia (100%), a na lijevom kuku Ia čini 90.5 %, a Ib 9.5%. Koštano izbočenje erker - desno, za oboje djece, tokom petog kontrolnog pregleda je bilo ugaono, dok je lijevo bilo zatupljeno (stopljeno).

Diskusija

Razvojni poremećaj kuka je najčešće oboljenje zgloba kuka u prvoj godini života.

Različito je raspoređena po kontinentima (u rasponu 2-50 i više na 1000 poroda), a pokazuje i razlike unutar regiona jedne zemlje. Vezana je i za etničku pripadnost. Kod Bantu crnaca RPK je nepoznat, a kod Kanadskih indijanaca veoma često oboljenje 12.3 % zbog tradicionalnog prepovijanja. (11.24) Najniža incidenca je u Hon-

Kongu 0.01%, potom Sjevernoj Irskoj 0.14%, Švedskoj 0.17%, Americi 0.2-0.4%, Velikoj Britaniji oko 1.5%. (7.9.10.17.) Incidenca RPK u Srbiji u zadnjoj deceniji kreće se oko 2%. Tokom 2002. i 2003. god. na Odjeljenju za novorođenu djecu Klinike za ginekologiju i akušerstvo u Novom Sadu i Instituta za ortopedsko-hirurške bolesti "Banjica" u Beogradu pregledano je 4016 novorođenčadi i ustanovljena je incidenca RPK od 1.95 %. (14.16)

U Hrvatskoj rezultati skrininga RPK pokazuju da se incidenca kreće oko 2% mada ima regiona gdje je i 0.2%, ali i veća od 4%. (4.6.) Prema najnovijim saznanjima incidenca RPK u Bosni i Hercegovini je među najvećim u Evropi i kreće se od 3.2-6%. (24). Maxwell navodi incidencu na osnovu kliničkog pregleda od 1.66% (17), a Alečković, Breclj i Šoć i do 40 % istraživanjem u Donjoj Zeti. (16). Barlow navodi veoma nisku stopu incidence RPK na osnovu kliničkog pregleda. On je vršio pregled djece po rođenju, a potom sa navršenih 4 mjeseca i došao do zaključka da se 60% kukova koji su nestabilni na rođenju stabilizuje u prvoj sedmici, a 88 % u naredna dva mjeseca. Oko 12% ima rezidualnu nestabilnost. Navedeni podaci ukazuju da je klinički pregled nedovoljan i nepouzdan metod skrininga RPK, ali da je potreban u sklopu pregleda dječijih kukova. (17).

Kosar P. i saradnici u Ankari tokom 2009. god. radili su studiju na 3400 dojenčadi komparirajući standardne (morfometrijske) i dinamičke metode (Grafov i Harckeov metod) i ustanovili 81.47% tip I-normalni kuk po Grafu, a 91.48% stabilan kuk po Harckeu.

Dinamički test (Harcke) nije rađen kod kukova Iib i lošijih i zato je moguće odstupanje u procentu normalnih i stabilnih kukova (14). Do sličnih rezultata došlo se u studiji urađenoj u Domu zdravlja Solin u kojem je pregledano 454 djece. Primjenjivana je ultrazvučna dijagnostika Grafove metode. U ovom istraživanju nađeno je 91.4% urednih kukova. Tip Ila+ nađen je u 4.3%, Ila- 1.5%, Iic 1.5%, IIIa 0.2%, IIIb 0.1%. (44)

Stadeberg C. je radio studiju sa pozitivnim Ortolanijevim testom 1998-2003. god. Nakon liječenja zaostala je manja displazija kod 0.47% ili nepotpuno razvijenost kuka. Kasna dijagnostika postavljena kod 0.03% slučajeva je liječenje trajalo 6, 8 i 9 sedmica kod blage, umjerene i teške displazije. Niska stopa liječenja je bila kod pacijenata gdje je postavljena kasna dijagnoza. Bio je

zaključak da rana dijagnoza unutar 8 nedelja daje veće šanse za izliječenje i skraćuje vrijeme.(45).

R.Graf savjetuje nakon 6 mjeseci neuspješnog neoperativnog liječenja da se pristupi operativnom liječenju.(16)Operacija po Ludlofu savjetuje se do 9 mjeseca.(6)Većina autora nakon godinu dana savjetuje prestanak neoperativnog liječenja, prohodavanje djeteta i planiranje operativnog zahvata nakon 2 god. (operacija po Salteru).(14)

Na odjelu za ortopediju Univerziteta u Ulumu radili su studiju da li postoji korelacija između težine RPK praćene UZV i stepena displazije nakon godinu dana praćene radiografijom. Praćeno je 90 djece . UZV dijagnostika po Grafu – nalaz je bio uredan. Nakon godinu dana radiološki acetabularni indeks kod 53 (29.4%) pokazivalo je zaostalu displaziju prema kriterijumima Tonnis. (analogno Doberti).

U dječijoj klinici Palo Alto u Americi rađena je studija koja obuhvata 300 pacijenata rođenih karličnom prezentacijom. UZV je rađen oko

6 nedelje dinamičkom metodom po Harckeu. Radiografski su provjereni od 4-6 mjeseci. Stabilne kukove imalo je 266 beba, a 34 nestabilne (64% djevojčice i 36% dječaci). Prosječno liječenje 10 mjeseci provedeno Pavlikovim remenčićima. Nakon završenog liječenja i urednog UZV nalaza kod 29% pacijenata nakon 4-6 mjeseci radiološki nađena displazija koja zahtjeva liječenje.

Zaključak

U ispitivanom uzorku došli smo do zaključaka: da se RPK češće javlja jednostrano, dominantno lijevi kuk.Poslije preventive i liječenja RPK kod svih ispitivanih pacijenata postignut je ugaoni erker na desnom kuku 100%.To se nije moglo postići na lijevom kuku.Nalaz ugaonog erkera na lijevom kuku bio je 61.9%, zatupljen (stopljen) 28.6% i okrugao kod 9.5% pacijenata. Lošiji klinički nalaz RPK lijevog kuka potvrđuje korelaciju odnosa sa tipom erkera.

Literatura:

1. Petković L. : *Ultrazvučna dijagnostika razvojnog poremećaja kuka u novorođenačkom i odojčadskom uzrastu*, DM Grafika Novi Sad, 2002.
2. Catteral, A. : *What is congenital dislocation of the hip*, *J.Bone Joint Surg.*, 66-B, 469-471,1984.
3. Kokavec M., Bialik V. : *Developmental dysplasia of the hip.Prevention and real incidence*. *Bratisl lek Listy*. 2007:108(6):251-4.
4. Matasović Tihomil i saradnici : *Ultrazvučna dijagnostika sustava za kretanje*, Školska knjiga-Zagreb, 1988.
5. Storer SK, Skaggs DL : *Developmental dysplasia of the hip*.*Am Fam Physician*. 2006 Oct 15:74 (8): 1310-6. Rewiev.
6. Pajić D. : *Ultrazvučna dijagnostika razvojnog poremećaja kuka*. *Stylos Novi Sad*, 1999.
7. Düppe H.Danielsson LG: *Screening of neonatal instability and of developmental dislocation of the hip. A survey of 132, 601 living nevborn infants between 1956 and 1999*. *J Bone Joint Surg Br*.2002 Aug: 84(6):878-85.
8. Graf R. : *Clasification of the hip joint dysplasia by means of sonography*. *Arch Orth. Trau. Surg*.1984, 102:284-292.
9. Peled Eli, Eidelman Mark, Katzman Alexander, Bialik Viktor. *Neonatal Incidence of Hip Dysplasia Ten Years of Experince*. *Department of Orthopedic Surgery, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel, My 5 2007*.
10. Sahin F, Aktürk A, Beyazova U, Cakir B, Bayunaga O, Tezcan S, Bölükbasi S, Kanatli U.: *Screening for developmental dysplsia of the hip : results of a 7-year follow-up study*. *Pediatr Int*. 2004 Apr : 46(2) :162-6.
11. Vukašinović Z. : *Oboljenja dečjeg kuka*, Škola za dizajn, Beograd,1994.
12. Gerscovich EO (1997) *A radiologist s guide to the imaging in the diagnosis and treatment of developmental dysplasia of the hip*. *Skeletal Radiol* 26:447-456.
13. Graf R. : *Fendamentals of sonografic diagnosis of infants hip dysplasia*, *J Pediatr. Orthop*, 1984:4:735-40.
14. Graf R, Farkaš P, Lercher K, Tschauner C, Lojpur M, : *Priručnik iz sonografije kuka*, *Sonogram-dijagnoza-terapija*, Stolzalpe, 2001.
15. Graf R, Wilson B, : *Sonographu of the infant Hip and its Therapeutic Implications*, *Chapman-Hall, London*,1995.
16. Klisić PJ (1989) : *Congenital dislocation of the hip : a misleading term (Brief report)*. *J Bone Joint Surg (Br)* 71:136.

Institut „Vinča”, Laboratorija za radiobiologiju i molekularnu genetiku, Univerzitet u Beogradu, P.fax 522, Beograd, Srbija

Odeljenje za endokrinologiju i dijabetes, KBC Zemun, Zemun

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Institut za internu medicinu, Klinički centar Vojvodina, Novi Sad

Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“, Klinika za vaskularnu hirurgiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

PATOFIZIOLOGIJA GOJAZNOSTI

PATHOPHYSIOLOGY OF OBESITY

¹Branislava Dobutović, ¹Emina Sudar, ¹Sanja Soskić, ¹Milan Obradović, ¹Dragana Nikolić, ²Zoran Gluvić, ³Edita Stokić, ⁴Dorđe Radak i ¹Esma R.Isenović

Sažetak: Gojaznost se danas smatra bolešću savremenog društva i njena zastupljenost u svetu ima karakter epidemije. Istraživanja usmerena na razumevanje biologije adipocitne ćelije i adipoznog tkiva, značajno doprinose rasvetljavanju mnogih aspekata različitih metaboličkih poremećaja koji prate pojavu gojaznosti tj. prekomerenog prisustva adipoznog tkiva. Gojaznost je posledica dugotrajnog pozitivnog energetskeg balansa, neprimerenog stila života savremenog čoveka. Danas je utemeljena činjenica da je adipozno tkivo endokrini organ u kojem se sintetiše i eksprimira više od 60 različitih faktora - adipokina, sa snažnim uticajem na veliki broj metaboličkih procesa u organizmu. Adipokini mogu imati pro-inflamatorno ili anti-inflamatorno dejstvo. Mnogobrojna istraživanja jasno ukazuju na uzročnu vezu gojaznosti i hronične inflamacije slabog inteziteta, koja vodi razvoju poremećaja vezanih za prisustvo gojaznosti, naročito metaboličkih poremećaja koji znatno umanjuju kvalitet života. Svojom endokrinom funkcijom, adipocitne ćelije reflektuju metabolički status i prenose informaciju na druge organe, tkiva kao i centralni nervni sistem.

Ključne reči: gojaznost, adipokini, rezistin, adiponektin, leptin

Summary: Obesity is a disease of the modern society and considering the number of obese people it has character of the worldwide epidemic. Understanding the biology of adipocytes and the events occurring in adipose tissue contributes to clarification of many aspects of the various metabolic disorders associated with obesity and excessive presence of adipose tissue. Overweight in individuals is the result of a long-term positive energy balance inappropriate to life style of the modern man. Today, it is well accepted that adipose tissue is an endocrine organ in which more than 60 of adipokines are synthesized and are expressed with strong influence on a great number of metabolic processes in organism. Adipokines have pro-inflammatory or anti-inflammatory effects. Increasing evidence indicates that obesity is causally linked to a chronic low-grade inflammatory state, and contributes to the development of obesity-linked disorders, in particular to metabolic dysfunction which significantly reduces the quality of life. Adipocytes, with their endocrine function, reflect metabolic status and transport information into organs, tissues and central nervous system, too.

Key words: obesity, adipokines, resistin, adiponectin, leptin

Uvod

Gojaznost, stanje prekomernog prisustva adipoznog tkiva u organizmu, može dovesti do mnogih metaboličkih komplikacija koje umanjuju kvalitet života i skraćuju životni vek [114]. Metaboličke i hormonske promene, koje su posledica akumulacije, naročito adipoznog visceralnog tkiva, dovode vremenom do značajnih poremećaja u transdukciji insulinskog signala, što se u različitom stepenu reflektuje na pojavu insulinske rezistencije (IR) u adipoznom tkivu, jetri i mišićnom tkivu [22; 34; 48]. Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (WHO; eng. World Health Organization), gojaznost je peti od vodećih uzroka smrti na globalnom nivou [113] i s obzirom na svoje razmere, predstavlja ozbiljan zdravstveni problem jer sa sobom povlači povećan rizik od dijabetesa, metaboličkog sindroma (MetS), kardiovaskularnih i malignih bolesti.

Još 1947. godine, Jean Vague je opisao dva klinički različita oblika gojaznosti u odnosu na distribuciju masnih naslaga i takođe izneo tvrdnju da gojaznost u gornjim delovima tela predstavlja faktor rizika za pojavu dijabetesa melitusa tipa 2 (DMT2) [107]. Centralna gojaznost (visceralna, abdominalna ili gojaznosti u obliku „jabuke“) se karakteriše akumulacijom adipoznog tkiva intra-abdominalno i subkutano oko abdomena i povezana je sa visokim faktorom za pojavu MetS i kardiovaskularnih oboljenja, ali nezavisno od vrednosti *indeksa* telesne mase (eng. body mass index-BMI). Sa druge strane gojaznost u donjim delovima tela (gluteo femoralna, ginoidna ili gojaznosti u oblik „kruške“) podrazumeva uglavnom subkutano nakupljanje adipoznog tkiva u regionu kukova i butina i smatra se da ima delimično zaštitnu ulogu u slučaju komplikacija MetS [96].

Visceralna gojaznost predstavlja jasnu predispoziciju za mnogobrojna patološka stanja. Za nastanak visceralne gojaznosti odgovorna je povećana lipoliza izazvana kateholaminima i kao i smanjenje inhibicije hormon senzitivne lipaze, insulinom [54]. Gojaznost ovog tipa je udružena sa većim fluksom slobodnih masnih kiselina u portalnu cirkulaciju. Oksidacijom masnih kiselina se izaziva potencijalni lipotoksični efekat, što smanjuje oksidaciju glukoze i shodno tome utiče na nekoliko metaboličkih puteva, prvenstveno u jetri

i skeletnim mišićima, izazivajući hiperglikemiju (glukotoksičnost) [13; 110].

Iako je visceralna gojaznost determinisana kao uzročnik IR, utvrđeno je da oslobođene slobodne masne kiseline (eng. free fatty acid- FFA) iz visceralnog adipoznog tkiva čine svega 20-30% ukupnog fluksa koji dospeva u jetru [70; 110]. Zato za pojavu IR u drugim organima, osim u jetri, ne može biti odgovoran fluks iz visceralnog tkiva jer on verovatno nije jedini izvor povećanja sistemskih FFA, već da je izvor povećanja u koncentraciji FFA u cirkulaciji, zapravo subkutano abdominalno adipozno tkivo [110]. Ovo tkivo je lipolitički mnogo aktivnije nego subkutano adipozno tkivo gluteo femoralne zone [110].

Endokrina funkcija adipoznog tkiva

Otkrićem hormona leptina 1994. godine [119], postalo je jasno da se adipozno tkivo ne može posmatrati samo kao organ za skladištenje viška energije. Adipozno tkivo predstavlja metabolički aktivno tkivo u kojem se sintetiše i sekretuje širok spektar novootkrivenih hormona, citokina i faktora inflamacije [16]. Zato su tradicionalni stavovi o adipoznom tkivu kao pasivnom rezervoaru energije, čija je jedina uloga privremeno skladištenje viška kalorija u obliku masnoća triglicerida do momenta kada se ona može ponovo reaktivirati procesom lipolize, danas redefinisani [55]. Sami adipociti ekspimiraju veliki broj receptora preko kojih imaju mogućnost da odgovore na širok spektar različitih stimulusa [55]. Adipozno tkivo je veoma aktivan i kompleksan endokrini organ, koji je ujedno i centar razgranate recipročne mreže signalnih puteva sa ključnom ulogom u regulaciji metabolizma [54].

Adipozno tkivo svoju ulogu ostvaruje preko nekoliko značajnih funkcija. Poznato je da se u adipoznom tkivu skladište masne kiseline u obliku triacilglicerola (TG) [35]. Pored uloge u deponovanju, adipozno tkivo ima i sekretornu ulogu odnosno, osim skladištenja masnih kiselina, one se i oslobađaju iz adipoznog tkiva aktivnošću hormon senzitivne lipaze i enzima lipaze triglicerida [93; 123]. U slučajevima negativnog energetskeg balansa, tj. gladovanja, i kada su energetske potrebe organizma pojačane, masne kiseline se oslobađaju iz TG u lipidnim kapima. I drugi lipidni molekuli se sekretuju

iz adipocita, npr. de novo sintetisani holesterol i prostanglandini (PGD₂, PGE₂) i retinol koji se preuzimaju iz cirkulacije, ali se skladište u adipocitima [103].

Adipociti su takođe ključno mesto sinteze mnogih steroidnih hormona konverzijom neaktiviranog, 11-keto steroida u aktivne glukokortikoide uz prisustvo enzima 11 β -hidroksi steroid dehidrogenaze tipa 1 [103]. Aktivnost ovog enzima je povećana u adipoznom tkivu u stanjima gojaznosti i ima važnu ulogu u lokalnom povećanju aktivnosti glukokortikoida [94]. Ovo povećanje aktiviranih glukokortikoida se povezuje sa pojavom MetS [94; 103], što ne iznenađuje obzirom da je pokazan povišen nivo glukokortikoida u stanju DMT2.

Izradom genskog profila subkutanog i visceralnog adipoznog tkiva, utvrđeno je da 20% gena kodira sekretorne proteine u subkutanoj frakciji, i 30 % u visceralnom adipoznom tkivu [89]. Proteini koji se isključivo sekretuju iz adipocita tj. adipoznog tkiva nazivaju se „adipokini“. U adipocitima je do sada detektovano oko 60 različitih adipokina [106]. Oni se međusobno razlikuju kako po molekularnoj veličini i proteinskoj strukturi, tako i po različitim fiziološkim funkcijama. Ovoj grupi pripadaju faktori koji su uključeni u regulaciju: apetita i energetskeg balansa (leptin); angiogenzi (faktor rasta vaskularnih ćelija endotela – eng. vascular endothelial growth factor), lipidni metabolizam (npr. apolipoprotein b), kao i u regulaciji krvnog pritiska (angiotenzinogen), zatim vaskularnoj homeostazi (inhibitor aktivatora plazminogena – 1, PAI-1), insulinskoj osetljivosti (npr. adiponektin, interleukin- 6 – IL-6) i inflamaciji i imunitetu (npr. interleukin - 1 β , faktor nekroze tumora alfa (eng. tumor necrosis factor – TNF- α) [50; 84; 86; 104; 106].

Leptin

Leptin je protein koji se sintetise uglavnom u zrelih adipocitima belog adipoznog tkiva. Subkutano adipozno tkivo je izvor 80% ukupnog cirkulišućeg leptina [119]. Leptin je produkt Ob gena; i otkriven je kod soja ekstremno gojaznih ob/ob miševa [119]. Miševi kojima nedostaje leptin (ob-/ob-) su hiperfagični, ekstremno gojazni i IR. Pokazano je da dodavanjem leptina ob-/ob- miševima dolazi do normalizacije metabolizma i povećanja insulinske senzitivnosti [29]. Koncentracije

leptina u cirkulaciji su proporcionalne količini adipoznog tkiva, stoga leptin predstavlja indikator ukupne količine adipoznog tkiva u telu [21; 109]. Koncentracija leptina široko varira između osoba sa istim stepenom gojaznosti, što ukazuje na moguće prisustvo leptinske rezistencije kod različitih subpopulacija [26]. Leptin deluje tako što smanjuje apetit i reguliše iskorišćavanje energije na nivou hipotalamusa [69]. Mnogobrojne studije na pacovima su potvrdile da je leptin multipotentan endokrini medijator, koji interaguje sa mnogobrojnim endokrinim regulatornim putevima [1; 92; 105]. Iako je pokazano da nedostatak leptina dovodi do ekstremne gojaznosti, ipak kod većina gojaznih individua nije zabeležen nedostatak leptina; naprotiv, nivo leptina je povećan, ali su te individue rezistentne na njegov efekat suprimiranja apetita [18].

Receptori za leptin uglavnom su locirani u mozgu, adipocitima i endotelijalnim ćelijama. Receptori su produkt db gena, pri čemu su dve najzastupljenije forme : „dugačka“ - Ob-Rb, koja je izraženo eksprimirana u centralnom nervnom sistemu (CNS), i „kratka forma“ eksprimirana u većini organa [101]. Ob-Rb receptor je vezan za Janus kinaze/aktivatora transkripcije-3 (JAK-„just another kinase“/STAT3) [10] signalni put i fosfatidil inozitol 3 kinazu (PI3K) [2; 71]. Neuronu osetljivi na leptin smešteni su u arcuate nucleus (ARH) hipotalamusa. Vezujući se za receptore, leptin izaziva efekat sitosti, inhibicijom oreksigeničkih neuropeptid Y/ „agouti - related peptide“- NPY/AgRP neurona, i stimulacijom anoreksigeničkih pro-opiomelanokortin / transkript regulisan kokainom i amfetaminom POMC/CART neurona. Takođe, u eksperimentima na životinjama pokazano je da se aktivnost leptina ostvaruje i van okvira hipotalamusa, odnosno da leptin ima sposobnost da utiče na senzitivnost receptora ukusa u usnoj duplji, na vagalne mehanoreceptore u crevima, olfaktornu detekciju i vizuelnu percepciju hrane [120].

Mnogi efekti leptina se ostvaruju preko hipotalamusa, na sličan način na koji insulin ostvaruje svoje efekte [18; 77]. Insulin stimuliše sekreciju leptina iz adipoznog tkiva i dovodi do njegovog postprandijalnog povećanja [58]. Takođe, insulin i leptin su adipozni signali i njihova koncentracija u cirkulaciji je proporcionalna količini masnog tkiva u telu [23]. Adipozni

signali menjaju reakciju, tj. senzitivnost mozga na signale sitosti koji se stvaraju tokom obroka [33; 111; 112]. U eksperimentima u kojima se vrši direktna administracija malih doza insulina ili leptina u ARH [88; 121], dolazi do amplifikacije anorektičnog efekta sistemskog holecistokina [9; 15; 68] i shodno tome smanjenja unosa hrane. U mnogim studijama je utvrđeno da signalni put leptina u ARH ima samo ulogu u kratkoročnoj regulaciji (eng. short-term) uzimanja hrane [33].

Adiponektin

Pored leptina, značajni regulator energetskeg balansa predstavlja adiponektin koji se sintetiše dominantno u adipocitima i ujedno predstavlja marker za zrelost tj. diferenciranost adipocita [90; 103]. Za razliku od ostalih adipokina, koncentracija adiponektina se smanjuje sa povećanjem gojaznosti [6; 43]. Adiponektin je prisutan u izrazito visokoj koncentraciji u cirkulaciji (3 - 30 $\mu\text{g ml}^{-1}$, kod mršavih individua) i čini 0,01 % od ukupnih proteina plazme [46; 75]. U krvi se javlja u različitim multimernim kompleksima koji se kombinuju preko njegovog kolagenskog domena. Tri glavne oligomerne forme su: trimer, heksamer i visokomolekularni oblik („high molecular weight“ - HMW) [75]. Kod gojaznih adolescenata je utvrđeno da je nedostatak HMW zapravo predstavlja snažan prediktor za pojavu IR i ateroskleroze, a ne ukupno smanjenje adiponektina, kako se smatralo ranije [4; 63; 82]. Prisutnost adiponektina u različitim depovima adipoznog tkiva je različita, i on je zastupljeniji u viscelarnom nego u subkutanom adipoznom tkivu, dok nivo samog adiponektina negativno koreliše sa količinom viscelarnog masnog tkiva [87].

Adiponektin ima antiinflamatorno i antiaterogeno svojstva [52; 64; 90]. Kao i leptin, adiponektin povećava insulinsku senzitivnost aktivacijom *adenozin monofosfat* aktivirana proteinska kinaza (AMPK) [115]. Takođe, adiponektin utiče na produkciju glukoze u jetri, smanjujući iRNK-a za enzime glukoneogeneze: glukozo 6 fosfataze i fosfoenol piruvat kinaze [46]. Adiponektin ima i vaskularno protektivnu ulogu i to u ranoj fazi ateroskleroze; tako što utiče na regulaciju ekspresije adhezionih molekula na vaskularno endotelnim ćelijama [73] i transformaciju makrofaga u foam ćelije [74] kao i modulaciju proliferacije

vaskularnih glatko-mišićnih ćelija (VSMC) [5]. Sam adiponektin poseduje anti inflamatorne osobine koje se ostvaruju prvenstveno preko anti TNF- α efekata, što ujedno objašnjava i njegovu ulogu u aterosklerozi. Sa druge strane IL-6 i TNF- α smanjuju njegovu ekspresiju [12; 17; 75]. Receptori za adiponektin su AdipoR1, koji su eksprimirani u čitavom organizmu, predominantno u mišićima, dok se AdipoR2 predominantno eksprimira u jetri. Pokazano je da su miševi koji nemaju, AdipoR1, tkz. AdipoR1 knockout miševi, gojazni i imaju smanjenu potrošnju energije. Nedostatak AdipoR1 dovodi do smanjene aktivacije AMPK, povećane proizvodnje glukoze i povećane IR, dok su AdipoR2 knockout miševi, mršavi, ne goje se kad su na dijeti bogatoj mastima, i takođe imaju povećanu potrošnju energije [14; 103]. Nedostatak AdipoR2 dovodi do smanjenja aktivnosti receptora aktiviranog proliferatorom peroksizoma alfa (eng. „peroxisome proliferator-activated receptor α “ - PPAR α) signalnog puta i povećava IR [117].

Do sada su mnoge aktivnosti adiponektina isključivo povezivane sa uticajem na molekule: AMPK i PPAR α , preko receptora AdipoR1 i R2. Direktni efekat adiponektina na molekule signalnog puta insulina nije još jasno potvrđen, međutim Awazawa i saradnici **su pokazali da adiponektin** ushodno reguliše supstrat insulinskog receptora 2 (IRS-2) aktivacijom signalnog transducera i STAT3. Ova aktivacija je povezana sa produkcijom IL-6 u makrofagima, a inicirana delovanjem adiponektina na *transkripcioni* nuklearni faktor kapa B (NF κ B), nezavisno od njegovih receptora: AdipoR1 i AdipoR2 [7].

Iwabu i saradnici [44] su pokazali da adiponektin u mišićima dovodi do povećanja koncentracije intracelularnog Ca^{2+} i aktiviranja kalcijum/kalmodulin zavisne protein kinaze, AMPK i sirtuin 1, što sve zajedno dovodi do povećane ekspresije i aktivnosti ko-aktivatora PPAR γ -1 α (PPAR γ C1 α); što je povezano sa nivoom insulinske senzitivnosti [44].

Adiponektin kod dijabetičnih miševa dovodi do smanjenja hiperglikemije tako što povećava aktivnost insulina, dok kod gojaznih miševa dovodi do povećanja oksidacije masnih kiselina u mišićnom tkivu i smanjuje nivo glukoze, FFA i TG [30]. Takođe, adiponektin smanjuje telesnu masu povećavajući energetske potrošnje, pri čemu nema uticaj na apetit [11; 102; 116]. Vezujući se

za svoje receptore, adiponektin aktivira nekoliko signalnih puteva, uključenih u regulaciju metabolizma glukoze, proteina i masnih kiselina [31]. Nedostatak adiponektina se vezuje za povećanu aterogenezu, povećan nivo lipoproteina male gustine (LDL) i TG, zajedno sa povećanjem inflamatornih citokina [20; 56]. Najznačajniji pozitivan uticaj adiponektina je u procesu iskorišćavanja glukoze od strane skeletnih mišića, tj. inhibiciji sinteze glukoze u jetri i aktivaciji oksidacije masnih kiselina u oba tkiva [47].

Rezistin

Lazar i saradnici otkrili su rezistin 2001. godine [98]. Pripada grupi adipokina koji utiče na IR i pretstvalja kariku između gojaznosti i povećane prisutnosti dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti [91]. Kod ljudi, sinteza rezistina je ograničena uglavnom na makrofage i monocite [45], dok su adipocite izgubile sposobnost sinteze rezistina. Inflamacija dovodi do značajnog povećanja ekspresije i sekrecije rezistina u mononuklearnim ćelijama [49; 53; 62], samim tim se povećava koncentracija cirkulišućeg rezistina [59; 85]. Sama inflamacija je poznati patološki faktor u pojavi gojaznosti, DMT2 i kardiovaskularnih bolesti [39; 40; 60; 61].

Rezistin se u cirkulaciji javlja u dva oblika: češće prisutni, visokomolekularni heksamer (eng. „high molecular weight“ oblik -HMW) i trimer, manje zastupljen, ali biološki mnogo aktivniji. Rezistin u obliku trimera značajnije utiče na pojavu IR u jetri [78]. Kod pacova, sinteza rezistina je ograničena na adipocite belog masnog tkiva [98].

U vreme kada je rezistin otkriven, njegova uloga je smatrana kao ključna za pojavu IR u gojaznosti u modelu eksperimentalnih životinja [98; 99], međutim ovaj koncept nije potvrđen kod ljudi [36; 57].

Deficit rezistina kod ob-/ob- miševa vodi ka ekstremnoj gojaznosti, međutim kod ovih miševa je pokazano da dolazi do poboljšanja glukozne tolerancije i insulinske senzitivnosti [83]. Pretpostavlja se da rezistin izaziva apoptozu pacovskih β -ćelija Langerhansovih ostrvaca i samim tim dovodi do njihove disfunkcije u stanjima DMT2 [32]. Rezistin aktivira supresore signalnih puteva citokina (SOCS3), koji inhibiraju fosforilaciju insulinskog receptora kao i svih ostalih nishodnih proteina insulinskog signalnog puta

[100]. Takođe, rezistin, dovodi do poremećaja u iskorišćavanju glukoze od strane skeletnih mišića i jetre i povećava glukoneogenezu u jetri [8; 118]. Rezistin ima suprotno dejstvo na endotelijum u odnosu na adiponektin. On indukuje sintezu endotelijuma-1, kao i proinflamatornog adhezionog molekula vaskularnih ćelija 1 (VCAM1) i intracelularnog adhezionog molekula 1 (ICAM 1) u ćelijama endotela, povećavajući adheziju leukocita [108]. Rezistin direktno stimuliše proliferaciju VSMC u aorti kod ljudi [19].

Inflamatorni citokini

Sa povećavanjem nivoa visceralne gojaznosti, povećava se i mogući rizik od pojave metaboličkih abnormalnosti što uzrokuje pojavu hroničnih oboljenja. Osnovu ovih poremećaja čini hronična inflamacija, za koju su odgovorni određeni inflamatorni citokini kao što su TNF- α i IL-6, koji se sintetišu u adipocitima [3]. Proinflamatorni citokini imaju sposobnost da poremete transdukciju insulinskog signala inaktivirajući IRS, fosforilacijom serina i/ili treonina [3]. Izvor proinflamatornih citokina u adipoznom tkivu je infiltracija makrofaga u adipozno tkivo, što izaziva pojavu inflamacije kod gojaznih osoba i za posledicu ima pojavu IR u adipocitima. BMI pozitivno koreliše sa brojem makrofaga u adipocitima. Međutim, ćelijska i molekularna osnova mehanizma infiltracije je i dalje nedovoljno razjašnjena [3]. Adipociti, kao i druga tkiva, imaju sopstvene makrofage, čija funkcija još uvek nije razjašnjena, ali se pretpostavlja da imaju anti-inflamatornu funkciju ili da se „alternativno aktiviraju“ i pri tome sintetišu anti-inflamatorne citokine kao što je IL-10 [3].

Za stanje gojaznosti karakteristično je da se u makrofagama adipocita ekspimiraju i sintetišu mnogobrojni citokini, kao i hemokini: IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 i IL-18, kao i monocitni hemotaktični protein-1 (eng. „monocyte chemotactic protein-1“ - MCP-1), makrofagni migracioni inhibitorni faktor (MIF), TNF- α i transformacioni faktor rasta- β [103]. Povećani nivo ovih citokina u cirkulaciji u slučaju gojaznosti, pokreću niz patogenih signalnih puteva u mnogim tkivima što za posledicu ima pojavu MetS-a.

TNF- α je proinflamatorni citokin koji se sintetiše u brojnim ćelijama. U nekim studijama se navodi

da je njegova sinteza kod ljudi, isključivo vezana za makrofage i limfocite, kao i da je slabo eksprimiran u humanim adipocitima bez obzira na lokalizaciju samog adipoznog tkiva [3; 51]. Međutim, sa druge strane, veliki broj studija ukazuju da se u adipocitima sintetišu proinflamatorni citokini, posebno TNF- α koji svojim delovanjem dovode do smanjenja insulinske senzitivnosti [41]. Sam mehanizam sekrecije TNF- α u adipocitima još uvek nije dovoljno izučen. Zreli adipociti, bilo da je njihovo poreklo subkutano ili visceralno adipozno tkivo [80], imaju značajnu ulogu u in vivo sekreciji TNF- α u stanjima gojaznosti. Hoareau i saradnici su pokazali da produkcija TNF- α u zrelim humanim adipocitima uglavnom zavisi od tri moguća signalana puta u kome su uključene: NF κ B i p38 MAP Kinaza, dok je PI3K uključena u prvi korak lipopolisaharid (LPS) signalnog puta. Isti autori su pokazali i da su zreli adipociti sposobni da sekretuju velike količine TNF- α , putem TLR4 (eng. "toll like receptor 4") aktivacije, kao i da je LPS signalni put integralni deo inflamatornog procesa vezanog za stanje gojaznost [38].

TNF- α ima regulatornu ulogu u sintezi i oslobađanju drugih adipokina. Tako je pokazano da TNF- α dovodi do povećanja koncentraciju IL-6, MCP-1 i faktora rasta nerava (eng. „nerve growth factor“, NGF), dok inhibira ekspresiju adiponektina. Proinflamatorni TNF- α doprinosi razvoju IR najverovatnije, tako što ometa fosforilaciju tirozina, supstrata insulinskog receptora 1, 2 (IRS-1,2) i na taj način blokira signalni put insulina [42].

IL-6 je multifunkcionalni citokin. Mesto sinteze IL-6 su fibroblasti, endotelijalne ćelije, monociti i adipozno tkivo. Adipozno tkivo je izvor 15-30% cirkulišućeg IL-6, u slučajevima kada nema inflamacije [28; 66], ali je i glavni izvor sistemskog povećanja IL-6 u patofiziološkim stanjima gojaznosti i DMT2 [37; 65; 97]. Povišen nivo IL-6 je detektovan kod gojaznih osoba, i do njegovog smanjenja dolazi sa gubitkom masnog tkiva [25; 122]. IL-6 koji se sekretuje u visceralnom adipoznom tkivu, tri puta više nego u subkutanom adipoznom tkivu [28], dospeva u portalni sistem i ima sposobnost da izazove poremećaj u prenosu insulinskog signala u jetri što za posledicu ima povećanu sintezu TG i glukoneogeneza sa pratećom hiperinsulinemijom [3]. IL-6 pospešuje hiperglikemiju, dislipidemiju i aterogenezu [27;

54]. Njegova uloga u IR još nije u potpunosti razjašnjena, ali se pretpostavlja da ovaj efekat IL-6 ostvaruje inhibiranjem metaboličke aktivnost insulina u hepatocitama preko aktivacije SOCS3 ekspresije [95]. Povećani nivo IL-6 je značajan simptom koji ukazuje na pojavu DMT2 [81].

Konsenzus o tome da li IL-6 ima pozitivnu ili negativnu ulogu u organizmu još nije dovoljno razjašnjen [67; 79]. Međutim, Ellingsgaard i saradnici su pokazali da se administracijom IL-6 ili povećanjem njegove koncentracije nakon fizičke aktivnosti, stimuliše glukagonu sličan peptid-1, koji indukuje sintezu insulina iz intestinalnih L ćelija i alfa ćelija pankreasa, i na taj način poboljšava insulinsku sekreciju i glikemiju. Stoga se pretpostavlja da je IL-6 odogovorani za komunikaciju između insulin senzitivnih tkiva, intestinalnih L ćelija i ćelija pankreasa, u procesima adaptacije na različite koncentracije insulina u organizmu [24].

Kako se povećava količina adipoznog tkiva, tako se povećava i koncentracija IL-6, a takođe, uočena je i pozitivna korelacija IL-6 sa povećanjem proinflamatornih faktora kao što je c-reaktivni protein (CRP), dok je za adiponektin uočena negativna korelacija sa koncentracijom CRP kod gojaznih osoba i osoba sa DMT2 [76].

Zaključak

Postojeći trend porasta populacije gojaznih osoba, koji polako poprima razmere pandemije, doveo je do toga da je izučavanje adipoznog tkiva postalo jedan od primarnih interesa u sveri molekularnih i biomedicinskih istraživanja. Uloga adipoznog tkiva kao i faktora koje sekretuje, u regulaciji i održavanju energetskeg balansa i intermedijernom metabolizmu predstavlja jednu od najznačajnijih paradigmi u novijoj istoriji medicine. Danas je poznato da disfunkcija adipocita, u stanjima gojaznosti i lipidne distrofije, ozbiljno doprinose razvoju patologije IR, MetS i DMT2. Takođe, mnogobrojni različiti metaboliti, steroidi i bioaktivni peptidi koje se sintetišu u adipocitima značajno utiču na mozak, jetru i pankreas [72]. Danas se ulažu veliki naponi u inteziviranju istraživanja funkcije i regulacije adipoznog tkiva kako bi se doprinelo što boljem razumevanju složenih interakcija koje dovode do razvoja različitih patofizioloških stanja.

Monitoring zdravstvenih posledica gojaznosti i savremenog stila života, ukazao je na značaj širenje fundusa znanja o metaboličkoj ulozi adipoznog tkiva, kao i na značaj prevencije i pravovremene edukacije o svim mogućim aspektima koje prekomerno adipozno tkivo ostvaruje na normalno funkcionisanje organizma na svim nivoima njegove organizacije.

ZAHVALNICA

Izrada ovog rada je finansirana sredstvima sa projekata br. 173033 (E.R.I.) , br. 41002 (Đ.R.) i broja III41028 (E.R.I and Đ.R) od strane Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije.

LITERATURA

- [1] Ahima, R. S., Saper, C. B., Flier, J. S., et al. "Leptin regulation of neuroendocrine systems." *Front Neuroendocrinol* (2000) 21 (3): 263-307.
- [2] Al-Qassab, H., Smith, M. A., Irvine, E. E., et al. "Dominant role of the p110beta isoform of PI3K over p110alpha in energy homeostasis regulation by POMC and AgRP neurons." *Cell Metab* (2009) 10 (5): 343-354.
- [3] Antuna-Puente, B., Feve, B., Fellahi, S., et al. "Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity." *Diabetes Metab* (2008) 34 (1): 2-11.
- [4] Araki, S., Dobashi, K., Kubo, K., et al. "High Molecular Weight, Rather than Total, Adiponectin Levels Better Reflect Metabolic Abnormalities Associated with Childhood Obesity." *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* (2006) 91 (12): 5113-5116.
- [5] Arita, Y., Kihara, S., Ouchi, N., et al. "Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell." *Circulation* (2002) 105 (24): 2893-2898.
- [6] Arita, Y., Kihara, S., Ouchi, N., et al. "Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity." *Biochem Biophys Res Commun* (1999) 257 (1): 79-83.
- [7] Awazawa, M., Ueki, K., Inabe, K., et al. "Adiponectin Enhances Insulin Sensitivity by Increasing Hepatic IRS-2 Expression via a Macrophage-Derived IL-6-Dependent Pathway." *Cell metabolism* (2011) 13 (4): 401-412.
- [8] Banerjee, R. R., Rangwala, S. M., Shapiro, J. S., et al. "Regulation of fasted blood glucose by resistin." *Science* (2004) 303 (5661): 1195-1198.
- [9] Barrachina, M. D., Martinez, V., Wang, L., et al. "Synergistic interaction between leptin and cholecystinin to reduce short-term food intake in lean mice." *Proc Natl Acad Sci U S A* (1997) 94 (19): 10455-10460.
- [10] Baumann, H., Morella, K. K., White, D. W., et al. "The full-length leptin receptor has signaling capabilities of interleukin 6-type cytokine receptors." *Proc Natl Acad Sci U S A* (1996) 93 (16): 8374-8378.
- [11] Berg, A. H., Combs, T. P., Du, X., et al. "The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action." *Nat Med* (2001) 7 (8): 947-953.
- [12] Berg, A. H. and Scherer, P. E. "Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease." *Circ Res* (2005) 96 (9): 939-949.
- [13] Bjorntorp, P. "'Portal' adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes." *Arteriosclerosis* (1990) 10 (4): 493-496.
- [14] Bjursell, M., Ahnmark, A., Bohlooly, Y. M., et al. "Opposing effects of adiponectin receptors 1 and 2 on energy metabolism." *Diabetes* (2007) 56 (3): 583-593.
- [15] Blevins, J. E., Morton, G. J., Williams, D. L., et al. "Forebrain melanocortin signaling enhances the hindbrain satiety response to CCK-8." *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* (2009) 296 (3): R476-484.
- [16] Boden, G. "Pathogenesis of type 2 diabetes. Insulin resistance." *Endocrinol Metab Clin North Am* (2001) 30 (4): 801-815, v.
- [17] Bruun, J. M., Lihn, A. S., Verdich, C., et al. "Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans." *Am J Physiol Endocrinol Metab* (2003) 285 (3): E527-533.

- [18] Buettner, C., Muse, E. D., Cheng, A., et al. "Leptin controls adipose tissue lipogenesis via central, STAT3-independent mechanisms." *Nat Med* (2008) 14 (6): 667-675.
- [19] Calabro, P., Samudio, I., Willerson, J. T., et al. "Resistin Promotes Smooth Muscle Cell Proliferation Through Activation of Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2 and Phosphatidylinositol 3-Kinase Pathways." *Circulation* (2004) 110 (21): 3335-3340.
- [20] Cnop, M., Havel, P. J., Utzschneider, K. M., et al. "Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex." *Diabetologia* (2003) 46 (4): 459-469.
- [21] Considine, R. V., Sinha, M. K., Heimann, M. L., et al. "Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans." *N Engl J Med* (1996) 334 (5): 292-295.
- [22] DeFronzo, R. A. "Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus." *Med Clin North Am* (2004) 88 (4): 787-835, ix.
- [23] Dulloo, A. G. (2010). *Energy Balance and Body Weight Homeostasis. Clinical Obesity in Adults and Children*, Wiley-Blackwell: 65-81.
- [24] Ellingsgaard, H., Hauselmann, I., Schuler, B., et al. "Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells." *Nat Med* (2011) 17 (11): 1481-1489.
- [25] Esposito, K., Pontillo, A., Di Palo, C., et al. "Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial." *JAMA* (2003) 289 (14): 1799-1804.
- [26] Farooqi, I. S., Keogh, J. M., Kamath, S., et al. "Partial leptin deficiency and human adiposity." *Nature* (2001) 414 (6859): 34-35.
- [27] Fenkci, S., Rota, S., Sabir, N., et al. "Relationship of serum interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha levels with abdominal fat distribution evaluated by ultrasonography in overweight or obese postmenopausal women." *J Invest Med* (2006) 54 (8): 455-460.
- [28] Fried, S. K., Bunkin, D. A. and Greenberg, A. S. "Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid." *J Clin Endocrinol Metab* (1998) 83 (3): 847-850.
- [29] Friedman, J. M. and Halaas, J. L. "Leptin and the regulation of body weight in mammals." *Nature* (1998) 395 (6704): 763-770.
- [30] Fruebis, J., Tsao, T. S., Javorschi, S., et al. "Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice." *Proc Natl Acad Sci U S A* (2001) 98 (12): 7003-7008.
- [31] Gallagher, E. J., Leroith, D. and Karnieli, E. "Insulin resistance in obesity as the underlying cause for the metabolic syndrome." *Mt Sinai J Med* (2010) 77 (5): 511-523.
- [32] Gao, C. L., Zhao, D. Y., Qiu, J., et al. "Resistin induces rat insulinoma cell RINm5F apoptosis." *Mol Biol Rep* (2009) 36 (7): 1703-1708.
- [33] Gautron, L. and Elmquist, J. K. "Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance." *J Clin Invest* (2011) 121 (6): 2087-2093.
- [34] Guilherme, A., Virbasius, J. V., Puri, V., et al. "Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes." *Nat Rev Mol Cell Biol* (2008) 9 (5): 367-377.
- [35] H. Maurice, G. (2003). Chapter 9 - Hormonal Regulation of Fuel Metabolism. *Basic Medical Endocrinology (Third Edition)*. San Diego, Academic Press: 291-325.
- [36] Heilbronn, L. K., Rood, J., Janderova, L., et al. "Relationship between Serum Resistin Concentrations and Insulin Resistance in Nonobese, Obese, and Obese Diabetic Subjects." *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* (2004) 89 (4): 1844-1848.
- [37] Herder, C., Haastert, B., Muller-Scholze, S., et al. "Association of systemic chemokine concentrations with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes: results from the Cooperative Health Research in the Region of Augsburg Survey S4 (KORA S4)." *Diabetes* (2005) 54 Suppl 2: S11-17.
- [38] Hoareau, L., Bencharif, K., Rondeau, P., et al. "Signaling pathways involved in LPS induced TNFalpha production in human adipocytes." *Journal of Inflammation* (2010) 7 (1): 1.
- [39] Hotamisligil, G. S. "Inflammation and metabolic disorders." *Nature* (2006) 444 (7121): 860-867.
- [40] Hotamisligil, G. S. "Inflammation and metabolic disorders." *Nature* (2006) 444 (7121): 860-867.

- [41] Hotamisligil, G. S., Arner, P., Caro, J. F., et al. "Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance." *J Clin Invest* (1995) 95 (5): 2409-2415.
- [42] Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S. and Spiegelman, B. M. "Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance." *Science* (1993) 259 (5091): 87-91.
- [43] Hotta, K., Funahashi, T., Arita, Y., et al. "Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (2000) 20 (6): 1595-1599.
- [44] Iwabu, M., Yamauchi, T., Okada-Iwabu, M., et al. "Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1 α and mitochondria by Ca(2+) and AMPK/SIRT1." *Nature* (2010) 464 (7293): 1313-1319.
- [45] Jackson, M. B., Osei, S. Y. and Ahima, R. S. "The endocrine role of adipose tissue: focus on adiponectin and resistin." *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* (2005) 12 (2): 163-170.
- [46] Kadowaki, T. and Yamauchi, T. "Adiponectin and adiponectin receptors." *Endocr Rev* (2005) 26 (3): 439-451.
- [47] Kadowaki, T., Yamauchi, T., Kubota, N., et al. "Adiponectin and adiponectin receptors in obesity-linked insulin resistance." *Novartis Found Symp* (2007) 286: 164-176; discussion 176-182, 200-163.
- [48] Kahn, S. E., Hull, R. L. and Utzschneider, K. M. "Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes." *Nature* (2006) 444 (7121): 840-846.
- [49] Kaser, S., Kaser, A., Sandhofer, A., et al. "Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro." *Biochem Biophys Res Commun* (2003) 309 (2): 286-290.
- [50] Kershaw, E. E. and Flier, J. S. "Adipose tissue as an endocrine organ." *J Clin Endocrinol Metab* (2004) 89 (6): 2548-2556.
- [51] Koistinen, H. A., Bastard, J. P., Dusserre, E., et al. "Subcutaneous adipose tissue expression of tumour necrosis factor- α is not associated with whole body insulin resistance in obese nondiabetic or in type-2 diabetic subjects." *European Journal of Clinical Investigation* (2000) 30 (4): 302-310.
- [52] Kubota, N., Yano, W., Kubota, T., et al. "Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake." *Cell Metab* (2007) 6 (1): 55-68.
- [53] Kunnari, A. M., Savolainen, E. R., Ukkola, O. H., et al. "The expression of human resistin in different leucocyte lineages is modulated by LPS and TNF α ." *Regul Pept* (2009) 157 (1-3): 57-63.
- [54] Kyrou, I., Haukeland, J. W., Bhala, N., et al. (2010). *Metabolic Syndrome, Diabetes and Nonalcoholic Steatohepatitis. Clinical Obesity in Adults and Children*, Wiley-Blackwell: 208-227.
- [55] Kyrou, I., Haukeland, J. W., Bhala, N., et al. (2010). *Metabolic Syndrome, Diabetes and Nonalcoholic Steatohepatitis*, Wiley-Blackwell.
- [56] Lago, F., Gomez, R., Gomez-Reino, J. J., et al. "Adipokines as novel modulators of lipid metabolism." *Trends Biochem Sci* (2009) 34 (10): 500-510.
- [57] Lee, J. H., Chan, J. L., Yiannakouris, N., et al. "Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: Cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects." *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* (2003) 88 (10): 4848-4856.
- [58] Lee, M. J. and Fried, S. K. "Multilevel regulation of leptin storage, turnover, and secretion by feeding and insulin in rat adipose tissue." *J Lipid Res* (2006) 47 (9): 1984-1993.
- [59] Lehrke, M., Reilly, M. P., Millington, S. C., et al. "An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans." *PLoS Med* (2004) 1 (2): e45.
- [60] Libby, P., Ridker, P. M. and Hansson, G. K. "Inflammation in Atherosclerosis. From Pathophysiology to Practice." *Journal of the American College of Cardiology* (2009) 54 (23): 2129-2138.
- [61] Libby, P., Ridker, P. M. and Hansson, G. K. "Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice." *J Am Coll Cardiol* (2009) 54 (23): 2129-2138.
- [62] Lu, S. C., Shieh, W. Y., Chen, C. Y., et al. "Lipopolysaccharide increases resistin gene ex-

- pression *in vivo* and *in vitro*." *FEBS Lett* (2002) 530 (1-3): 158-162.
- [63] Mangge, H., Almer, G., Haj-Yahya, S., et al. "Preatherosclerosis and adiponectin subfractions in obese adolescents." *Obesity* (Silver Spring) (2008) 16 (12): 2578-2584.
- [64] Mantzoros, C. S., Li, T., Manson, J. E., et al. "Circulating adiponectin levels are associated with better glycemic control, more favorable lipid profile, and reduced inflammation in women with type 2 diabetes." *J Clin Endocrinol Metab* (2005) 90 (8): 4542-4548.
- [65] Mohamed-Ali, V., Goodrick, S., Rawesh, A., et al. "Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , *in vivo*." *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* (1997) 82 (12): 4196-4200.
- [66] Mohamed-Ali, V., Goodrick, S., Rawesh, A., et al. "Subcutaneous Adipose Tissue Releases Interleukin-6, But Not Tumor Necrosis Factor- α , *in Vivo*." *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* (1997) 82 (12): 4196-4200.
- [67] Mooney, R. A. "Counterpoint: Interleukin-6 does not have a beneficial role in insulin sensitivity and glucose homeostasis." *J Appl Physiol* (2007) 102 (2): 816-818; discussion 818-819.
- [68] Morton, G. J., Blevins, J. E., Williams, D. L., et al. "Leptin action in the forebrain regulates the hindbrain response to satiety signals." *J Clin Invest* (2005) 115 (3): 703-710.
- [69] Morton, G. J., Cummings, D. E., Baskin, D. G., et al. "Central nervous system control of food intake and body weight." *Nature* (2006) 443 (7109): 289-295.
- [70] Nielsen, S., Guo, Z., Johnson, C. M., et al. "Splanchnic lipolysis in human obesity." *J Clin Invest* (2004) 113 (11): 1582-1588.
- [71] Niswender, K. D., Morton, G. J., Stearns, W. H., et al. "Intracellular signalling. Key enzyme in leptin-induced anorexia." *Nature* (2001) 413 (6858): 794-795.
- [72] O'Rahilly, S. "Human obesity and insulin resistance: lessons from experiments of nature." *Biochem Soc Trans* (2007) 35 (Pt 1): 33-36.
- [73] Ouchi, N., Kihara, S., Arita, Y., et al. "Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin." *Circulation* (1999) 100 (25): 2473-2476.
- [74] Ouchi, N., Kihara, S., Arita, Y., et al. "Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages." *Circulation* (2001) 103 (8): 1057-1063.
- [75] Ouchi, N., Kihara, S., Funahashi, T., et al. "Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease." *Curr Opin Lipidol* (2003) 14 (6): 561-566.
- [76] Ouchi, N., Kihara, S., Funahashi, T., et al. "Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue." *Circulation* (2003) 107 (5): 671-674.
- [77] Pagotto, U. "Where does insulin resistance start? The brain." *Diabetes Care* (2009) 32 Suppl 2: S174-177.
- [78] Patel, S. D., Rajala, M. W., Rossetti, L., et al. "Disulfide-dependent multimeric assembly of resistin family hormones." *Science* (2004) 304 (5674): 1154-1158.
- [79] Pedersen, B. K. and Febbraio, M. A. "Point: Interleukin-6 does have a beneficial role in insulin sensitivity and glucose homeostasis." *J Appl Physiol* (2007) 102 (2): 814-816.
- [80] Pou, K. M., Massaro, J. M., Hoffmann, U., et al. "Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study." *Circulation* (2007) 116 (11): 1234-1241.
- [81] Pradhan, A. D., Manson, J. E., Rifai, N., et al. "C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus." *JAMA* (2001) 286 (3): 327-334.
- [82] Punthakee, Z., Delvin, E. E., O'Loughlin, J., et al. "Adiponectin, Adiposity, and Insulin Resistance in Children and Adolescents." *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* (2006) 91 (6): 2119-2125.
- [83] Qi, Y., Nie, Z., Lee, Y.-S., et al. "Loss of Resistin Improves Glucose Homeostasis in Leptin Deficiency." *Diabetes* (2006) 55 (11): 3083-3090.
- [84] Rajala, M. W. and Scherer, P. E. "Minireview: The adipocyte--at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis." *Endocrinology* (2003) 144 (9): 3765-3773.
- [85] Reilly, M. P., Lehrke, M., Wolfe, M. L., et al. "Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans." *Circulation* (2005) 111 (7): 932-939.

- [86] Rosen, E. D. and Spiegelman, B. M. "Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis." *Nature* (2006) 444 (7121): 847-853.
- [87] Ryo, M., Nakamura, T., Kihara, S., et al. "Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome." *Circ J* (2004) 68 (11): 975-981.
- [88] Satoh, N., Ogawa, Y., Katsuura, G., et al. "The arcuate nucleus as a primary site of satiety effect of leptin in rats." *Neurosci Lett* (1997) 224 (3): 149-152.
- [89] Scaglione, R., Di Chiara, T., Cariello, T., et al. "Visceral obesity and metabolic syndrome: two faces of the same medal?" *Intern Emerg Med* (2010) 5 (2): 111-119.
- [90] Scherer, P. E., Williams, S., Fogliano, M., et al. "A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes." *J Biol Chem* (1995) 270 (45): 26746-26749.
- [91] Schwartz, D. R. and Lazar, M. A. "Human resistin: found in translation from mouse to man." *Trends Endocrinol Metab* (2011) 22 (7): 259-265.
- [92] Schwartz, M. W., Woods, S. C., Porte, D., Jr., et al. "Central nervous system control of food intake." *Nature* (2000) 404 (6778): 661-671.
- [93] Schweiger, M., Schreiber, R., Haemmerle, G., et al. "Adipose triglyceride lipase and hormone-sensitive lipase are the major enzymes in adipose tissue triacylglycerol catabolism." *J Biol Chem* (2006) 281 (52): 40236-40241.
- [94] Seckl, J. R., Morton, N. M., Chapman, K. E., et al. "Glucocorticoids and 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in adipose tissue." *Recent Prog Horm Res* (2004) 59: 359-393.
- [95] Senn, J. J., Klover, P. J., Nowak, I. A., et al. "Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes." *J Biol Chem* (2003) 278 (16): 13740-13746.
- [96] Snijder, M. B., Zimmet, P. Z., Visser, M., et al. "Independent and opposite associations of waist and hip circumferences with diabetes, hypertension and dyslipidemia: the AusDiab Study." *Int J Obes Relat Metab Disord* (2004) 28 (3): 402-409.
- [97] Spranger, J., Kroke, A., Mohlig, M., et al. "Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes - Results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam study." *Diabetes* (2003) 52 (3): 812-817.
- [98] Steppan, C. M., Bailey, S. T., Bhat, S., et al. "The hormone resistin links obesity to diabetes." *Nature* (2001) 409 (6818): 307-312.
- [99] Steppan, C. M., Brown, E. J., Wright, C. M., et al. "A family of tissue-specific resistin-like molecules." *Proc Natl Acad Sci U S A* (2001) 98 (2): 502-506.
- [100] Steppan, C. M., Wang, J., Whiteman, E. L., et al. "Activation of SOCS-3 by resistin." *Mol Cell Biol* (2005) 25 (4): 1569-1575.
- [101] Tartaglia, L. A., Dembski, M., Weng, X., et al. "Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R." *Cell* (1995) 83 (7): 1263-1271.
- [102] Tomas, E., Tsao, T. S., Saha, A. K., et al. "Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation." *Proc Natl Acad Sci U S A* (2002) 99 (25): 16309-16313.
- [103] Trayhurn, P. (2010). *Adipocyte Biology. Clinical Obesity in Adults and Children*, Wiley-Blackwell: 103-114.
- [104] Trayhurn, P. and Beattie, J. H. "Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ." *Proc Nutr Soc* (2001) 60 (3): 329-339.
- [105] Trayhurn, P. and Bing, C. "Appetite and energy balance signals from adipocytes." *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* (2006) 361 (1471): 1237-1249.
- [106] Trayhurn, P. and Wood, I. S. "Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue." *Br J Nutr* (2004) 92 (3): 347-355.
- [107] Vague, J. "The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease." *Am J Clin Nutr* (1956) 4 (1): 20-34.
- [108] Verma, S., Li, S.-H., Wang, C.-H., et al. "Resistin Promotes Endothelial Cell Activation." *Circulation* (2003) 108 (6): 736-740.
- [109] Vidal, H., Auboeuf, D., De Vos, P., et al. "The expression of ob gene is not acutely regulated by insulin and fasting in human abdominal subcutaneous adipose tissue." *J Clin Invest* (1996) 98 (2): 251-255.

- [110] Weiss, R. "Fat distribution and storage: how much, where, and how?" *Eur J Endocrinol* (2007) 157 Suppl 1: S39-45.
- [111] Woods, S. C. and Seeley, R. J. "Adiposity signals and the control of energy homeostasis." *Nutrition* (2000) 16 (10): 894-902.
- [112] Woods, S. C., Seeley, R. J., Porte, D., Jr., et al. "Signals that regulate food intake and energy homeostasis." *Science* (1998) 280 (5368): 1378-1383.
- [113] www.who.int/mediacentre/factsheets.
- [114] www.who.int/topics/obesity.
- [115] Yamauchi, T., Kamon, J., Minokoshi, Y., et al. "Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase." *Nat Med* (2002) 8 (11): 1288-1295.
- [116] Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., et al. "The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity." *Nat Med* (2001) 7 (8): 941-946.
- [117] Yamauchi, T., Nio, Y., Maki, T., et al. "Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions." *Nat Med* (2007) 13 (3): 332-339.
- [118] Yang, Y., Xiao, M., Mao, Y., et al. "Resistin and insulin resistance in hepatocytes: resistin disturbs glycogen metabolism at the protein level." *Biomed Pharmacother* (2009) 63 (5): 366-374.
- [119] Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., et al. "Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue." *Nature* (1994) 372 (6505): 425-432.
- [120] Zheng, H. and Berthoud, H. R. "Eating for pleasure or calories." *Curr Opin Pharmacol* (2007) 7 (6): 607-612.
- [121] Zheng, H., Patterson, L. M., Rhodes, C. J., et al. "A potential role for hypothalamomedullary POMC projections in leptin-induced suppression of food intake." *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* (2010) 298 (3): R720-728.
- [122] Ziccardi, P., Nappo, F., Giugliano, G., et al. "Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year." *Circulation* (2002) 105 (7): 804-809.
- [123] Zimmermann, R., Strauss, J. G., Haemmerle, G., et al. "Fat mobilization in adipose tissue is promoted by adipose triglyceride lipase." *Science* (2004) 306 (5700): 1383-1386.

¹Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje

²Institut za statistiku i informatiku, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

POČETNA ISKUSTVA U MINIMALNO INVAZIVNOJ HIRURGIJI AORTNOG ZALISKA

INITIAL EXPERIENCE IN MINIMALLY INVASIVE AORTIC VALVE SURGERY

Petar Vuković¹, Predrag Milojević¹, Ivan Stojanović¹, Ivan Soldatović², Duško Nežić¹

Sažetak:

Cilj: Minimalno invazivna hirurgija aortnog zaliska je nova i zahtevana hirurška tehnika kojom se kroz mali operativni rez menja oboleli zalistak. Ovakav operativni pristup, poput perkutanih procedura zamene aortnog zaliska, smanjuje invazivnost terapijskog postupka. Ova pilot studija je analizirala mogućnost rutinske primene minimalno invazivne zamene aortnog zaliska u našim uslovima, poredeći je sa operativnim rezultatima klasične tehnike.

Metod: Minimalno invazivna zamene aortnog zaliska i klasična tehnika su sukcesevno primenjivane od strane istog hirurga u 10 uzastopnih bolesnika sa teškom stenozom aortnog zaliska tokom 2010. godine. U svih bolenika su implantirani mehanički zalisci. Praćeni su intraoperativni parametri i postoperativni hospitalni tok. Učestalost glavnih neželjenih kardijalnih i cerebralnih događaja poređena je nakon 12 meseci od operacije.

Rezultati: Dužina reza je bila je $9,6 \pm 0,9$ cm u minimalno invazivnoj grupi i $23,6 \pm 2,1$ cm u grupi klasično operisanih bolesnika ($p < 0,01$).

Summary:

Background: Minimally invasive aortic surgery is a novel and technically demanding technique in which aortic valve is replaced through a small incision. In this pilot study, minimally invasive technique was applied and compared with conventional surgical method.

Methods: In 10 consecutive patients with severe aortic stenosis, minimally invasive and conventional technique were applied by a single surgeon. In all patients, mechanical valves were implanted. Intraoperative and postoperative variables were analyzed. After an follow-up period

Ishemični srčani arest je bio duži kod minimalno invazivnog pristupa, ali bez statistički značajne razlike u odnosu na klasični pristup (55 ± 16 min vs. 47 ± 18 min, $p = 0,15$). Ni u jednoj grupi nije bilo intrahospitalnog mortaliteta i značajnih komplikacija. Kontrolni ultrazvuk na otpustu pokazao je da nema razlike u funkciji i gradijentu nad implantiranim zaliscima nakon primene dve tehnike (sistolni/dijastolni gradijent: $31,2/17$ mmHg minimalno invazivna vs. $30/16,8$ mmHg klasična metoda, $p > 0,05$). Nakon 12 meseci od operacije nije bilo razlike u učestalosti glavnih neželjenih kardijalnih i cerebralnih događaja.

Zaključak: Minimalno invazivna metoda se može rutinski primenjivati u našoj kliničkoj praksi pri čemu je postignuta manja hirurška trauma i bolji kozmetički rezultat u odnosu na klasičnu metodu. Nema razlike u intrahospitalnim i kratkoročnim rezultatima između ovih tehnika.

Ključne reči: Minimalno invazivna hirurgija, aortni zalistak, hemisternotomija

of 12 months, major adverse cardiac and cerebral events were compared.

Results: The incision length was $9,6 \pm 0,9$ cm in minimally invasive group and $23,6 \pm 2,1$ cm in conventional technique ($p < 0,01$). Aortic clamp time was longer in minithoracotomy patients but the difference did not reach statistical significance (55 ± 16 min vs. 47 ± 18 min, $p = 0,15$). Hospital mortality and major perioperative complications did not occur in either of groups. The control ultrasonographic evaluation revealed that there was no difference in gradient and

function of implanted mechanical valves between two techniques (systolic/diastolic gradient: 31,2/17mmHg minimal invasive vs. 30/16,8mmHg conventional method, $p>0,05$). During 12 months follow-up, there was no difference in major adverse cardiac and cerebral events.

Conclusion: Minimally invasive aortic valve surgery can be applied safely in our routine

Uvod:

Savremena kardiohirurška praksa podrazumeva uvođenje novih, manje invazivnih tehnoloških postupaka. Poslednjih godina, najveće promene su nastale u oblasti invazivnih pristupa aortnom zalisku.

Otvorena hirurgija aortnog zaliska je i dalje zlatni standard u lečenju hirurških bolesti aortnog zaliska. Ovaj postupak je doživeo ekspanziju sa razvojem sistema za vantelesni krvotok i primenjuje se od šesdesetih godina dvadesetog veka (1). Ipak, nastojanja da se umanju operativna trauma i postigne bolji kozmetički rezultat, dovela su do razvoja novih procedura na aortnom zalisku. Ogromno interesovanje je privukla prva perkutana implantacija aortnog zaliska izvedena 2002. godine (2). Ovaj postupak se poslednjih godina sve više primenjuje, ali je i dalje indikovano u bolesnika sa najvišim operativnim rizikom koji nisu podesni za otvoreni hirurški pristup (3). Dostupnost perkutane implantacije značajno umanjuje neophodnost izvođenja procedure u hibridnoj operativnoj sali, uz visoku cenu svake intervencije.

Minimalno invazivna hirurgija aortnog zaliska je nova i zahtevana hirurška tehnika kojom se kroz mali operativni rez menja oboleli zalistak. To u osnovi podrazumeva pristup aortnom zalisku kroz minitorakotomiju. Ovaj hirurški pristup doživljava ekspanziju tokom prethodne decenije i rutinski se primenjuje u svega nekoliko velikih centara u svetu (4). Ova pilot studija je analizirala mogućnost rutinske primene minimalno invazivne zamene aortnog zaliska u našim uslovima poredeći je sa operativnim rezultatima klasične tehnike.

Metodologija:

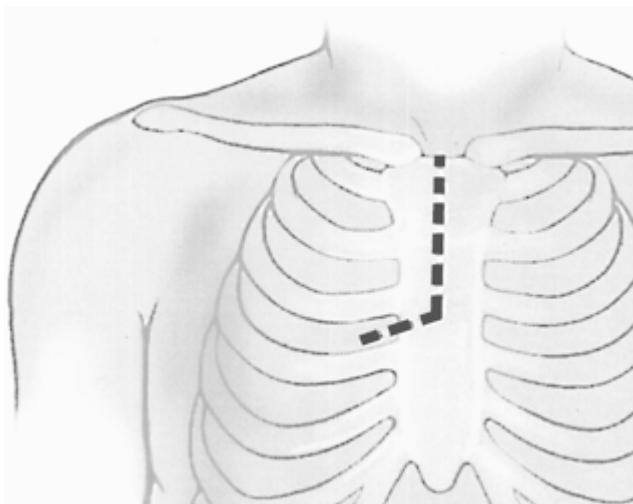
U istraživanje je uključeno 10 uzastopnih bolesnika sa teškom stenozom aortnog zaliska koji su imali

practice. Smaller incision and reduced surgical trauma was achieved with this technique. There was no difference in hospital and early outcomes between minimally invasive and conventional technique.

Key words: *Minimally invasive surgery, aortic valve, hemisternotomy*

indikaciju za elektivnu hiruršku zamenu aortnog zaliska. Sve bolesnike je operisao isti hirurg tokom 2010. godine. Sukcesivno su primenjivane dve hirurške tehnike: minimalno invazivna zamena aortnog zaliska i klasična tehnika.

Minimalno invazivna tehnika je podrazumevala mali operativni rez i gornju hemisternotomiju do nivoa trećeg ili četvrtog međurebarnog prostora (slika 1). Perikard je otvaran tako da se postiže pristup ascendentnoj aorti i desnoj aurikuli. Ovim pristupom je omogućeno plasiranje arterijske i venske kanile na standardnim pozicijama radi uspostavljanja vantelesnog krvotoka. Desna i leva komora nisu eksponirane ovim pristupom. Vent je plasiran u desnu gornju plućnu venu, a u perikardnu duplju se uvodi linija sa CO₂ radi smanjenja rizika od plućne embolije. Aortna klema je pozicionirana kroz inciziju i aplikovana je kristaloidna kardioplegija (10 ml/kg). Ekspozicija aortnog zaliska i operativni postupak implantacije se nisu razlikovali od klasične otvorene tehnike. Po skidanju kleme sa aorte, defibrilacija se postiže putem perkutano nalepljenih elektroda.



Slika 1. Gornja hemisternotomija: preseca se gornji pol grudne kosti u srednjoj liniji do nivo trećeg međurebarnog prostora

Klasična otvorena metoda je podrazumevala hirurški rez od incisura-e jugularis do vrha processus xiphoideus-a. Rađena je potpuna medijalna sternotomija i široko otvoren perikard čime je omogućena ekspozicija i manipulacija srcem u celosti. Vantelesni krvotok je uspostavljen na standardan način. Po plasiranju aortne kleme i primeni kardioplegije, aortotomija se izvodi na oko 1cm iznad ishodišta desne koronarne arterije. Po ekciziji stenotičnih kuspisa i dekalifikaciji aortnog anulusa, implantirana je mehanička valvula upotrebom pojedinačnih šavova sa pledžetom. Aortotomija je suturirana produžnom tehnikom šivenja u dva sloja.

U svih bolenika su implantirani mehanički zalisci. Intraoperativno su praćeni: trajanje vantelesnog krvotoka, trajanje ishemičnog srčanog aresta i nastanak tehničkih komplikacija. Beležene su postoperativne komplikacije, učestalost glavnih neželjenih kardijalnih i cerebralnih događaja (major adverse cardiac and cerebral events=MACCE), postoperativni ultrazvučni parametri i trajanje hospitalizacije. Bolesnici su kontrolisani nakon mesec i godinu dana od intervencije pri čemu je praćen MACCE i ostali klinički značajni događaji. Za statističku obradu primenjen je Fisher's exact test, Mann-Whitney U test i Wilcoxon test sa procenom značajnosti razlike po Monte Carlo metodi (radi simulacije velikog uzorka).

Rezultati:

Bolesnici tretirani minimalno invazivnim pristupom i klasičnom operativnom tehnikom nisu se razlikovali u prosečnoj starosti, distribuciji polova ni učestalosti pojedinih faktora rizika za koronarno oboljenje (tab 1). Nije bilo razlike u ultrazvučnim pokazateljima težine aortne stenoze i pokazateljima funkcije leve komore (tab 2). Zbog naznačenijeg komorbiditeta u grupi minimalno invazivnog pristupa, procenjeni rizik hirurške intervencije (aditivni i logaritamski EuroScore) je bio viši u ovoj grupi bolesnika.

Varijabla	Mini AVR (n=5)	Klasična AVR (n=5)	P
Starost	68 ± 2	64,6 ± 9,1	0,96
Muški pol	2 (40%)	3 (60%)	Ns
Faktori rizika			
Hipertenzija	4 (80%)	5 (100%)	Ns
Hiperlipidemija	3 (60%)	3 (60%)	Ns
Diabetes mellitus	1 (20%)	1 (20%)	Ns
Pušenje	1 (20%)	2 (40%)	Ns

Tabela 1. Osnovni demografski pokazatelji i faktori rizika za koronarnu bolest. Ns=not significant, razlika nije statistički značajna, primenjen Fisher-ov test

Dužina reza je bila 9,6+0,9cm u minimalno invazivnoj grupi i 23,6+2,1 cm u grupi klasično operisanih bolesnika ($p<0,01$). Trajanje vantelesnog krvotoka je u bolesnika sa minitorakotomijom bilo 88+23 min a kod medijalne sternotomije 80+23 min ($p=0,45$). Slično, ishemični srčani arest je u grupi minimalno invazivnog pristupa bio 55+16 min, a kod klasičnog pristupa 47+18 min ($p=0,15$). Ni u jednoj grupi nije bilo intrahospitalnog mortaliteta i značajnih komplikacija pa se intrahospitalni MACCE nije razlikovao. Kontrolni ultrazvuk na otpustu pokazao je da nema razlike u funkciji i gradijentu nad implantiranim zaliscima nakon primene dve tehnike (sistolni /dijastolni gradijent: 31,2/17mmHg minimalno invazivna vs. 30/16,8mmHg klasična metoda), ($p>0,05$). Hospitalizacija u grupi minitorakotomije trajala je 10,6+3,4 dana, a kod medijalne sternotomije 9,4+2,9 dana ($p=0,79$). Na kontroli nakon mesec dana procenjen je klinički status bolesnika (tab 3.) i nije bilo novih komplikacija. Jedan bolesnik iz minimalno invazivne grupe je nakon 2 meseca od intervencije primljen zbog razvoja značajnog perikardnog izliva. Urađena je punkcija i bolesnik je otpušten bez potrebe za hirurškom evakuacijom izliva. Nakon godinu dana od operacije nije bilo razlike u MACCE između dve grupe bolesnika (tab 3.).

Variabla	Mini AVR (n=5)	Klasična AVR (n=5)	P
AVA	0,62+0,15	0,64+0,11	0,98
Sistolni gradijent	112+41,3	109,8+39,3	0,52
Dijastolni gradijent	67,4+30,7	66,8+25,4	0,47
NYHA II	4	5	Ns
NYHA III	1	0	Ns
LVEF	49 ± 16,7	54 ± 6,5	0,5
Euroscore additive	7,2+1,1	4,6+1,3	0,02
Euroscore logistic	8,1 ± 3,7	3,5 ± 1,5	0,01

Tabela 2. Klinički i ultrazvučni pokazatelji kardijalnog statusa i operativnog rizika

Variabla	Mini AVR (n=5)	Klasična AVR (n=5)	P
Kontrola- 1 mesec			
NYHA I	4 (80%)	5 (100%)	Ns
NYHA II	1 (20%)	0	Ns
Kontrola- 12 meseci			
Mortalitet	0	0	
MACCE	0	0	Ns
Drugi događaji	1 (perikardna punkcija)	0	Ns

Tabela 3. Klinički status na kontroli nakon mesec i godinu dana od intervencije

Diskusija:

Ova pilot studija je pokazala da se tehnički zahtevna minimalno invazivna zamena aortnog zaliska može rutinski i bezbedno primenjivati u našoj kliničkoj praksi. Manji hirurški rez i manja trauma zida grudnog koša su glavne prednosti ove metode u odnosu na klasični pristup kroz medijalnu sternotomiju. Na osnovu ohrabrujućih početnih rezultata, ovo istraživanje bi trebalo da bude podstrek za popularizaciju minimalno invazivnih pristupa u otvorenoj hirurgiji srca koji su u velikom zamahu u razvijenim svetskim centrima.

Tehnička složenost minimalno invazivnog pristupa aortnom zalisku proizilazi iz ograničenog operativnog polja. Prva potencijalna komplikacija može nastati već pri presecanju sternuma u trećem međurebarnom prostoru, kada se može povrediti

desna unutrašnja grudna arterija. Pri pažljivom izvođenju sternotomije bez nepotrebnog ulaska u međurebani prostor, ova komplikacija je veoma retka. Zbog odsustva manuelne kontrole nad donjom šupljom venom, plasiranje venske kanile može biti otežano zbog prisustva Eustahijevog zaliska na ulasku u donju šuplju venu. U našem iskustvu, ovaj problem se nije pojavio. Plasiranje venta za levu strane srca u desnu gornju plućnu venu može biti otežano zbog loše ekspozicije. Tada vent treba plasirati u levu komoru kroz oboleli zalistak neposredno po aortotomiji. Ekspozija aortnog zaliska kroz minitorakotomiju se značajno poboljšava plasiranjem dubokih bilateralnih podržnih šavova na perikard. Zbog nemogućnosti manipulacijom srcem, otežana je deaeracija pa je uvođenje CO₂ u perikard obavezan postupak. Defibrilacija srca po izlasku iz kardijalnog ishemičkog aresta elektrodama za direktnu defibrilaciju je onemogućena kroz minitorakotomiju pa je neophodno pre pripreme operativnog polja plasirati perkutane elektrode za defibrilaciju. Ukoliko se poštuju navedeni principi, minimalno invazivni pristup se može bezbedno primenjivati uz prilagođavanje trenutnim anatomskim uslovima.

Postojeće randomizovane studije ukazuju da nema razlike u perioperativnom mortalitetu između minimalno invazivne i klasične tehnike (5-8). Iako je učestalost konverzije minitorakotomije u punu sternotomiju retka i iznosi 2,6%, ona je povezana sa porastom perioperativnog mortaliteta i morbiditeta. Najčešći razlozi za konverziju su krvarenje i miokardna disfunkcija (9).

Nekoliko istraživanja je pokazalo da bolesnici nakon minitorakotomije imaju manji osećaj bola u odnosu na medijalnu sternotomiju (10-12). Metaanaliza sekundarnih ishoda je utvrdila kraće trajanje mehaničke ventilacije, kraći boravak u jedinici intenzivne nege i manji gubitak krvi u toku prva 24 časa od operacije u minitorakotomisanih bolesnika (13). Isto istraživanje je pokazalo da kod minimalno invazivnog pristupa postoji duže trajanje vantelesnog krvotoka i ishemičnog srčanog aresta. U velikim serijama bolesnika, ove razlike nestaju pa je trajanje vantelesnog krvotoka čak kraće u grupi minitorakotomije (4). Bolesnici lečeni minimalno invazivnim pristupom imaju kraći intrahospitalni boravak i manje troškove hospitalnog lečenja (14).

Zaključak:

Minimalno invazivna metoda se može rutinski primenjivati u našoj kliničkoj praksi pri čemu je postignuta manja hirurška trauma i bolji

kozmetički rezultat u odnosu na klasičnu metodu. Nema razlike u intrahospitalnim i kratkoročnim rezultatima između ovih tehnika.

Literatura

1. Duvoisin GE, McGoon DC. Aortic valve replacement with a ball-valve prosthesis. Detailed analysis of early and late results. *Arch Surg.* 1969; 99(6):684-9.
2. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al: Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: First human case description. *Circulation.* 2002; 106:3006
3. Vahanian A, Alfieri OR, Al-Attar N, et al. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:1-8
4. Mihaljevic T, Cohn LH, Unic D, Aranki SF, Couper GS, Byrne JG. One thousand minimally invasive operations early and late results. *Ann Surg.* 2004; 240:529-534
5. Aris A, Camara ML, Montiel J, Delgado LJ, Galan J, Litvan H. Ministernotomy versus median sternotomy for aortic valve replacement: a prospective, randomized study *Ann Thorac Surg* 1999;67:1583-1587]
6. Bonacchi M, Prifti E, Giunti G, Frati G, Sani G. Does ministernotomy improve postoperative outcome in aortic valve operation?. A prospective randomized study. *Ann Thorac Surg* 2002;73:460-465.
7. Machler HE, Bergmann P, Anelli-Monti M, et al. Minimally invasive versus conventional aortic valve operations: a prospective study in 120 patients *Ann Thorac Surg* 1999;67:1001-1005.
8. Dogan S, Dzemali O, Wimmer-Greinecker G, et al. Minimally invasive versus conventional aortic valve replacement: a prospective randomized trial *J Heart Valve Dis* 2003;12:76-80.
9. Tabata M, Umakanthan R, Khalpey Z, et al. Conversion to full sternotomy during minimal-access cardiac surgery: reasons and results during a 9.5-year experience *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:165-169
10. Lee JW, Lee SK, Choo SJ, Song H, Song MG. Routine minimally invasive aortic valve procedures *Cardiovasc Surg* 2000;8:484-490
11. Chang YS, Lin PJ, Chang CH, Chu JJ, Tan PP. "I" ministernotomy for aortic valve replacement *Ann Thorac Surg* 1999;68:40-45
12. Candaele S, Herijgers P, Demeyere R, Flameng W, Evers G. Chest pain after partial upper versus complete sternotomy for aortic valve surgery *Acta Cardiol* 2003;58:17-21
13. Murtuza B, Pepper JR, Stanbridge RD, Jones C, Rao C, Darzi A, Athanasiou T. Minimal Access Aortic Valve Replacement: Is It Worth It? *Ann Thorac Surg.*2008;85:1121-1131
14. Cohn LH, Adams DH, Couper GS, et al. Minimally invasive cardiac valve surgery improves patient satisfaction while reducing costs of cardiac valve replacement and repair. *Ann Surg.*1997;226:421-426

¹Specijalna bolnica «ORS Hospital» Beograd

²FZORS Banja Luka

³Opšta bolnica Doboj

LEČENJE PLANOCELULARNOG KARCINOMA KOŽE

THE TREATMENT OF PLANOCELLULAR SKIN CARCINOMAS

Darko Lukić¹, Jadran Bandić¹, Nenad Babić², Predrag Lazić³, Duško Vasić³, Nikola Gavrić³, Vladimir Gužvić²

Sažetak

Prospektivnom studijom, u periodu od juna 2004. do juna 2009. godine, upoređivani su rezultati lečenja planocelularnog karcinoma (PCC) kože. Ispitanici su podeljeni u 3 grupe. Prvu grupu, grupu A (29 pacijenata), činili su ispitanici lečeni od PCC na uvu. U drugu grupu, grupu B (34 pacijenata), svrstani su ispitanici lečeni od PCC na poglavini, licu i vratu, dok su u treću, grupu C (30 pacijenata), svrstani ispitanici lečeni od BCC na leđima, grudima, trbuhu i ekstremitetima.

Parametri za poređenje rezultata lečenja, bili su metod lečenja, broj recidiva, vreme proteklo od operacije do recidiva i epilog lečenja.

Cilj rada bio je analiza lečenja planocelularnog karcinoma kože, sa stanovišta specifičnosti anatomskih regija i sa aspekta izbora hirurške tehnike kojom se želela postići optimalna eradicirajuća radikalnost i prihvatljiv estetski rezultat.

Nije pronađena značajna statistička razlika u pogledu izbora metoda hirurškog lečenja.

Potvrđeno je, da je lokalizacija tumora na ušnoj školjci, sa najvišom učestalošću recidiva, i da je posebno teška za lečenje. Više od dve reoperacije zabeležene su najčešće kod lečenja PCC ušne školjke.

Pokazalo se, da je pozicija PCC na ekstremitetima u fazi lokalno uznapredovalog tumora, dovela do amputacije u 2 slučaja.

Letalno su završila 2 ispitanika, oba sa lokalno uznapredovalim PCC lociranim na glavi.

Ključne reči: koža, tumori, lečenje

Summary

With the prospective study, from June 2004 to June 2009, were compared the results of the treatment of planocellular carcinomas (PCC) of the skin. The examinees were divided into 3 groups. The group A (29 patients) was consisted of examinees treated from PCC on the ear. In the group B (34 patients) were classified the examinees treated from PCC on the scalp, face and neck, while the third group, the group C (35 patients) consisted of examinees treated from PCC on the back, chest, abdomen and extremities.

The parameters for comparison of treatment results were the method of treatment, number of the relapse, elapsed time from surgery to relapse and the results of treatment.

The aim of this study was to analyse the treatment of planocellular skin carcinomas from the viewpoint of specific anatomical regions and in terms of choice of surgical technique with which it wanted to achieve optimal eradicate radicalism and an acceptable esthetic result.

There was no significant statistical difference in terms of choice of treatment methods.

It was confirmed that the localization of the tumors on the ear lobe is with the highest frequency of relapses, and that it is particularly difficult for treatment. More than two re-operations were recorded mostly in treatment of PCC ear lobe.

It turned out that the position of the PCC on the extremities in locally advanced stage tumors led to amputation in two cases.

Two examinees died, both with locally advanced PCC located on the head.

Key words: skin, tumors, treatment

Uvod

Planocelularni karcinom (PCC) je registrovan u oko 20-25% svih prijavljenih slučajeva karcinoma kože.¹

Planocelularni karcinom se može pojaviti bilo gde, na koži i na sluzokožama. Retko se javlja na normalnoj, intaktnoj koži. Naprotiv, obično se pojavljuje na koži oštećenoj od UV sunčevog zračenja. Javlja se i na ožiljcima od opekotina.

Klinički, planocelularni karcinom kože se najčešće vidi u obliku plitkih ulceroznih plaža, okruženih izdignutom, stvrdnutom ivicom. Često je ulkus pokriven krastom, koja povremeno otpada i iznova se formira, uz diskretno krvarenje. Povremeno se manifestuje i u obliku izdignutih, fungoidnih ili verukoznih lezija, bez stvaranja ulkusnih erozija epiderma.¹⁻³

Ovakav, »obični« PCC, skoro isključivo se nalazi na suncem oštećenoj koži starijih pacijenata, posebno na licu i ušnim školjkama. Takođe, javlja se na crvenoj granici donje usne.³

Postoje tri posebne varijante planocelularnih karcinoma: 1. adenoidni PCC, 2. karcinom koji proizvodi mucin i 3. verikozni PCC karcinomi.

Adenoidni planocelularni karcinom je rezultat diskeratoze i kasnije akantolize. Zbog svog izgleda pod mikroskopom, takve lezije su nazvane «adenoidni ili pseudoglandularni planocelularni karcinom».

Na suncu izloženoj koži, akantolitični planocelularni karcinomi mogu nastati «de novo» ili se mogu razviti iz aktinske keratoze. U većini slučajeva, oni se ne razlikuju po kliničkom izgledu, od običnog tipa planocelularnog karcinoma. Generalno, pokazuju centralnu ulceraciju okruženu izdignutim rigidnim rubom. Povremeno, mnogo liče na keratoakantom.¹⁻⁶

PCC sa ćelijama koje proizvode mucin je retka varijanta planocelularnog karcinoma, koja je povezana sa agresivnijim kliničkim tokom, nego većina kožnih planocelularnih karcinoma. U više slučajeva, opisan je ovaj tip tumora pod nekim drugim nazivom, kao što je mukoepidermoidni karcinom kože, itd. Ovakvi nazivi mogu dovesti do toga, da se konkretan tip tumora pobrka sa adenoidnim planocelularnim karcinomom.⁴⁻⁶

Verukozni PCC je retka vrsta planocelularnog karcinoma, prvi put opisanog 1948. godine.⁶ Javlja se češće u usnoj šupljini. Dijagnoza verukoznog karcinoma zahteva procenu kliničkog

i mikroskopskog izgleda i biološkog ponašanja neoplazme. To je obično sporo rastući, u početku egzofitičan, verukozni, ili gljivičast tumor, koji na kraju može da proдре duboko u tkivo.^{3,6}

Plantarni verukozni karcinom (Plantar verrucous carcinoma), takođe poznat kao «epithelioma cuniculatum», u početku pokazuje zadivljujuću sličnost sa upornom plantarnom bradavicom. Kao egzofitična masa, pokazuje veću tendenciju ka dubokom, probijajućem rastu, što dovodi do brojnih dubokih kripti ispunjenih rožnatim materijalom i gnojem. Kripte liče na zečije jazbine i otud naziv «cuniculatum».

Tumor na kraju prodire do plantarne fascije, sa tendencijom da uništiti metatarzalne kosti, te dopre do kože dorzuma stopala.⁶

Verukozni karcinom je povremeno zabeležen i na drugim područjima, kao što su lice i leđa, zatim ranije postojeće lezije kože, hronični čirevi i drenažni sinusi tj. hidradenitis suppurativa.

Cilj rada

Cilj rada je analiza lečenja planocelularnog karcinoma (PCC) kože, sa stanovišta specifičnosti anatomskih regija i sa aspekta izbora hirurške tehnike, kojom se želela postići optimalna eradikirajuća radikalnost i prihvatljiv estetski rezultat.

Ispitanici i metode

Prospektivnom kliničkom studijom, koja je trajala od juna 2004. godine do juna 2011. godine, obuhvaćeni su ispitanici lečeni od PCC kože. Ispitanici su podeljeni u 3 grupe.

Prvu, grupu A (29 ispitanika), činili su ispitanici lečeni od PCC na uvu. U drugu, grupu B (34 pacijenta), svrstani su ispitanici lečeni od PCC na licu i vratu, dok su u treću, grupu C (30 pacijenata), svrstani ispitanici lečeni od PCC na leđima, grudima, truhu i ekstremitetima.

Za postavljanje kliničke dijagnoze korištene su: anamneza, klinički pregled i kompjuterska (digitalna) dermoskopija a posle ekscizije definitivna PH analiza.

Posmatrani parametri u toku analize bili su: pol, starost, lokalni nalaz/stepen uznapredovalosti lezije, izbor metoda zatvaranja postekscizionog defekta, broj recidiva, vreme proteklo od ekscizije

tumora do recidiva i epilog lečenja (jedna operacija, više od 2 operacije, amputacija, exitus). Distribuciju ispitanika prema polu, starosti i lokalnom nalazu pokazuju tabele 1-3.

Tabela 1. pol ispitanika

POL	Grupa A	Grupa B	Brupa C
Muški	19(65,5%)	21(61,7%)	17(65,7%)
Ženski	10(34,5%)	13(38,3%)	13(43,3%)
Ukupno	29(100%)	34(100%)	30(100%)

Tabela 2. starost ispitanika

Starost	Grupa A	Grupa B	Grupa C
35-45	1(3,5%)	2(5,8%)	2(6,6%)
45-55	4(13,8%)	6(17,7%)	3(10%)
55-65	13(44,8%)	12(35,3%)	10(33,4%)
65-75	11(37,9%)	14(41,2%)	15(50%)
Ukupno	29(100%)	34(100%)	30(100%)

Tabela 3. Lokalni nalaz

Lokalni nalaz	Grupa A	Grupa B	Grupa C
Manji, lokalno ograničeni	20(68,9%)	22(64,8%)	17(56,6%)
Lokalno uznapredovali	9(31,1%)	12(35,2%)	13(43,4%)
Ukupno	29(100%)	34(100%)	30(100%)

Rezultati

Upoređujući sve 3 grupe ispitanika, nije utvrđena bitnija statistička razlika u životnoj dobi, polu i lokalnom nalazu. Rezultati analize lečenja planocelularnog karcinoma kože, anatomske regije glava-vrat i ostalih anatomskih regija, prikazani su na tabelama 4-7. Relevantni analitički parametri bili su: metod zbrinjavanja (zatvaranja) postekscizionog defekta, pojava recidiva, vreme od operacije do pojave recidiva i epilog lečenja.

Tabela 4. Rezultat: metod zatvaranja postekscizionog defekta

Metod	Grupa A	Grupa B	Grupa C
Direktna sutura	9(31,1%)	22(64,8%)	17(56,6%)
Trensplantat kože	0(0%)	3(8,8%)	7(23,4%)
Kožni režanj	20(68,9%)	9(26,4%)	6(20%)
Ukupno	29(100%)	34(100%)	30(100%)

Grafikon 1. Metod zatvaranja postekscizionog defekta

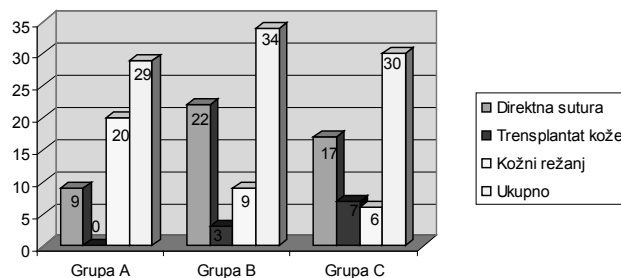


Tabela 5. Rezultat-recidiv

Recidiv	Grupa A	Grupa B	Grupa C
Da	8(27,5%)	3(8,8%)	3(10%)
Ne	21(72,5%)	31(91,2%)	27(90%)
Ukupno	29(100%)	34(100%)	30(100%)

Grafikon 2. Rezultat-recidiv

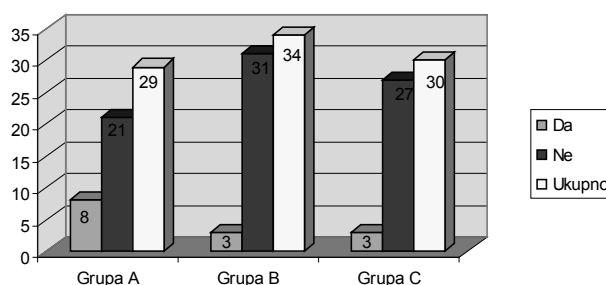


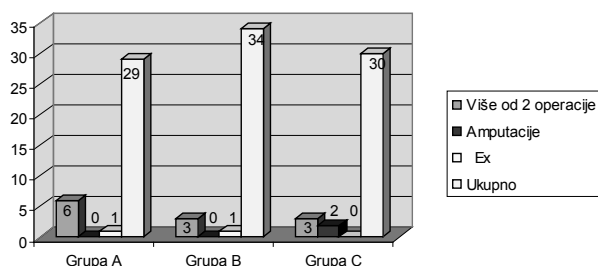
Tabela 6. Rezultat- vreme od op. do recidiva

Vreme, meseci	Grupa A	Grupa B	Grupa C
12	12	23	14
12	12	26	17
13	13	33	28
24			
25			
32			
37			
41			
Ukupno	8	3	3

Tabela 7. Rezultat-više operacija, aputacije, ex

Epilog	Grupa A	Grupa B	Grupa C
Jedna op.	22(75,8%)	30(88,2%)	25(83,4%)
Više od 2 operacije	6(20,68%)	3(8,8%)	3(10%)
Amputacije	0(0%)	0(0%)	2(6,6%)
Ex	1(3,4%)	1(2,9%)	0(0%)
Ukupno	29(100%)	34(100%)	30(100%)

Grafikon 3. Rezultat-više od 2 op., amputacija, ex.



Statističkom analizom razlika između grupa A, B i C utvrđeno je sledeće:

Obeležje, *metod zatvaranja postekscizionog defekta*, statistički se visoko značajno razlikuje ako se posmatraju grupa A i grupa C ($p < 0.01$, pouzdanost 99%) $Z = 3.622220$,

Obeležje, *metod zatvaranja postekscizionog defekta*, se statistički značajno razlikuje, ako se posmatraju grupa A i grupa B ($p < 0.01$, pouzdanost 99%) $Z = 3.52431$.

Pojava *recidiva razlikuje se po grupama* < 0.05 , ali ne i značajno, jer je $p > 0.01$. Nema statistički značajnih razlika u pojavi *recidiva kod grupa B i grupa C*.

Pojava *recidiva*, između grupa A i B je statistički značajna $p < 0.05$, ali nije visoko značajna.

Pojava *recidiva* kod grupe A i grupe C je statistički značajna $p < 0.05$, ali takođe nije visoko značajna.

Diskusija

Planocelularni karcinom kože (PCC) se češće pojavljuje kod osoba muškog pola, starije dobi, mada, novije analize pokazuju povećanu incidencu obolevanja od PCC kože i ljudi mlađe dobi.¹

Od 93 naša ispitanika sa karcinomom kože, 36 (38,7%) je ženskog pola a 57 (61,3%) muškog pola. Najmlađi ispitanik imao je 41 godinu a najstariji 74 godine starosti.

Planocelularnom karcinomu (PCC) najčešće prethodi oštećenje kože od sunca, aktinska keratoza, seboroična keratoza, opekotina kože različite etiologije itd.²

Svi naši ispitanici, na suncu izloženim regijama tela, imali su vidljiva oštećenja kože, različitog stepena.

Klinički, u inicijalnoj fazi, PCC obično ne podseća na ozbiljnu promenu. Deluje kao nabor na koži, obrubljen voskastom ivicom, ili kao mala ranica na kojoj se stvara krasta. Nakon što krasta otpadne, formira se nova, uz sukcesivan rast ulkusa. Takav izgled može trajati dugi niz godina.³

Taj oblik PCC je najčešće opisan kod naših ispitanika u grupama A, B i C i tada je zabeležen, kao manji, dobro ograničen tumor.

U grupi A je najmanji broj, 9 (31,1%), lokalno uznapredovalih PCC. U ovoj grupi su ispitanici kod kojih je PCC zaista bio jako očigledan, budući da se radi o nepokrivenim delovima kože. Najviši broj zapuštenih PCC je u grupi C, 13 (43,4%), na pokrivenim delovima kože. Po ovom obeležju, nije bilo statističke razlike među ispitivanim grupama. Metod izbora za lečenje PCC je optimalno radikalna ekscizija tumora i rekonstrukcija postekscizionog defekta, sa što manjim stepenom unakaženja. Problem je direktno proporcionalan veličini PCC i njegovoj anatomskoj poziciji. Manji PCC na ekstremitetima, grudima ili leđima ne predstavlja problem, jer je tumor moguće dovoljno radikalno odstraniti, bez velike bojazni od unakaženja. Naprotiv, i mali PCC na licu, ukoliko se odstranjuje optimalno radikalno, vodi do određenog stepena unakaženja. Veliki PCC na licu, nosu i ušnim školjkama, nakon radikalne ekscizije ostavlja dovoljno tragova koji mogu biti problematični za pacijenta.²

Direktna sutura je najbolje i najjednostavnije rešenje, kada god je moguća, naravno, bez tenzije na šavu. Transplantati kože, koji se primene odloženo, kada na ranjivoj površini budu formirane zdrave granulacije (koje nivelišu kožnu ravan), najčešće su dobro rešenje. Mana kožnik transplantata je razlika u boji u odnosu na okolnu kožu. Lokalni rotacioni ili transpozicioni kutani režnjevi, vešto plasirani su dobro rešenje nakon ekscizije PCC na licu, ali ostavljaju krivudave ožiljke. Kožni režnjevi, bez obzira na tip, ostavljaju više ožiljaka.²

U grupi A najčešće je primenjen kožni režanj, dok je u grupi B i C najčešće primenjena direktna

sutura. Transplantati kože primenjivani su najmanje, u svim grupama, odnosno u grupi A, nije uopšte korištena ova metoda rekonstrukcije postekscizionog defekta. U većini slučajeva, izbegnuto je veće unakaženje ožiljcima od operacije i postignut prihvatljiv izgled.

PCC na koži češće recidivira na glavi i licu. Razlog tome je izbegavanje radikalnosti prilikom operacije.^{2,3,4} Zabeleženi su uporni recidivi PCC na usni, licu i poglavini, uprkos radikalnim ekscizijama.⁵

Različita istraživanja utvrdila su određene parametre i faktore rizika koji dovode do recidiva i progresije obolenja. To su makroskopski parametri (veličina, oblik i multifokalnost tumora) i mikroskopski parametri (stepen ćelijske diferencijacije).⁷

U grupi A utvrđeno je 8 recidiva PCC kože. Do recidiva je došlo kod 3 ispitanika u grupi B i kod 3 u grupi C. Prosečno vreme, od ekscizije tumora do recidiva, nije odstupalo od podataka iz literature i iznosilo je u proseku 24 meseca. Od ukupno 14 recidiva, njih 10 (71,4%), bili su nakon operacija lokalno uznapredovalih lezija. Za recidive na nosu, uvu i licu, verovatno je odgovorno nastojanje da se izbegne unakaženje.

U grupi A, kod 2 (33,3%) recidiv je rešen sekundarnim operativnim aktom, dok se kod 6 (66,6%) radilo o upornim recidivima. U svim slučajevima recidiva ušne školjke (grupa A), pokušavano je PCC odstraniti makroskopski optimalno, i sa što je moguće manje posledičnog unakaženja. Ekscidirana je koža i deo hrskavice uva, vizuelno do u zdravo. Pokušavano je naći optimalnu granicu radikalnosti uklanjanja PCC ušne školjke.

U grupama B i C, po 3 ispitanika su imala više od 2 operativna akta radi recidiva.

U grupi B, jedan ispitanik sa recidivom operisan je prethodno pet puta u drugim centrima, radi upornih recidiva. Nakon što je kod nas operisan i šesti put, poslan je na dopunsku radio terapiju (RT). Četiri godine od zračne terapije nije imao recidiv.

U grupi C, jedan ispitanik imao je uporno recidivantni tumor distalne trećine potkolenice. Operisan je 4 puta i upućen na dopunsku radio terapiju (RT). Nakon neuspešne i zračne terapije, odlučeno je da se uradi potkolena amputacija. Drugi ispitanik iz grupe C imao je uporno

recidivirajući PCC stopala, koje je nakon 4 operacije i dopunske radio terapije-amputirano.

Kod jednog ispitanika u gupi A, PCC je navećim delom razorio ušnu školjku, koja je amputirana, a nakon redukcije velikog ulkusnog kratera prema unutrašnjem uvu, ispitanik je upućen na dodatnu radio terapiju. Međutim, ispitanik nije lečen kako mu je preporučeno, RT nije provedena, te je završio letalno.

Ispitanica iz grupe B, sa opsežnim PCC kože lica i bukalne sluzokože, operisana je u dva akta i upućena na dopunsku RT. Završila je letano 13 meseci kasnije.

Uspešnost radioterapije za PCC do 2 cm je 90-93%, tokom 5 godina praćenja.^{7,8} Prema podacima iz savremene literature, indikacija za primenu radioterapije kod PCC postoji, ako su to karcinomi ispod 2 cm u prečniku.⁸

Radioterapija je tretman izbora, kod pacijenta koji nisu u stanju da podnesu opsežne hirurške intervencije ili u svim slučajevima kada bi nakon hirurgije, došlo do značajnog gubitka prirodnog izgleda.⁸

Sledeća moguća primena su agresivni PCC, sa perineuralnim širenjem, ili PCC sa nodularnim metastazama.⁸ Radioterapija je efikasna u najmanje 50% pacijenata, koji imaju PCC sa perineuralnom invazijom, a kod kojih nije moguće radikalno hirurško uklanjanje.⁷⁻⁹

Radioterapija je indikovana i kod karcinoma kože na velikim površinama, gde bi posle hirurškog uklanjanja ostajali veliki, mutilantni defekti, u slučajevima kada je posle uklanjanja teško izvesti rekonstrukciju defekta ili kada se posle hirurškog uklanjanja očekuje loš estetski rezultat. RT ima smisla kod pacijenata, kod kojih se posle hirurškog uklanjanja PCC, očekuje vraćanje bolesti, kao i u slučajevima kada se obolenje naglo širi.⁸

Primeri pacijenata kod kojih hirurška ekscizija nije uspela da ukloni u potpunosti PCC, kao i slučajevi, gde je nakon hirurškog uklanjanja došlo do značajnog narušavanja prihvatljivog estetskog izgleda, (koje svako može da uoči), ukazuju na potrebu da RT dobije potrebno indikaciono polje u tretmanu PCC.⁸

Od naših ispitanika u grupama A, B i C, dakle, njih 5 je upućeno na dopunsku zračnu terapiju. Svi su operisani u fazi lokalno uznapredovalog tumora, odnosno operisani su više puta. U tim slučajevima, gde je ocenjeno da se radi o ispitanicima gde se

može očekivati novi recidiv, odlučeno je da se deluje dopunskom zračnom terapijom.

PCC ne karakteriše agresivna ćud sa brzim stvaranjem metastaza.³⁻⁷ Karcinomi koji nastaju na suncem oštećenoj koži, imaju veoma malu sklonost ka metastazama, sa incidencom do samo oko 0,5%.¹⁰

Incidenca metastaza kod pacijenata sa planocelularnim karcinomom kože je od 2% do 3%. Oko tri četvrtine slučajeva ovih pacijenata sa metastazama, završava letalno.^{4,12}

Planocelularni karcinomi kože koji nastanu posle upala i degenerativnih procesa, imaju mnogo veći stepen metastaza, nego oni koji se razvijaju na suncem oštećenoj koži.³

Ovaj tip malignoma (ulcerozni PCC), je opasniji na sluzokožama. Karcinomi donje usne, mada su u većini slučajeva takođe isprovocirani izlaganjem suncu, imaju mnogo veću incidencu metastaza, oko 16%. Letalan ishod se dešava kod oko 50% pacijenata sa metastazama.⁴

Ustanovljeno je, međutim, da je stepen metastaza kod planocelularnih karcinoma koji nastanu na osteomielitičnim sinusima oko 31%, a kod radijacijom indukovanoj kancera kože 20%, odnosno, 18% kod karcinoma nastalih na ožiljcima od opekotina.¹⁰

Incidenca fatalnih metastaza adenoidnog PCC znatno varira, od samo 2%, do 14% pacijenata sa dokazanim sekundarnim depozitima. Tumori veći od 1,5 cm su u znatnoj korelaciji sa rizikom od negativnog ishoda.⁹⁻¹⁰

Tokom naše analize ni u jednom slučaju nisu verifikovane metastaze PCC, čak ni veoma zapuštenih lezija.

Zaključci

Nije utvrđena je značajna statistička razlika u pogledu izbora metoda zatvaranja postekscizionog defekta.

Lokalizacija PCC na ušnoj školjci je posebno teška za lečenje. U grupi ispitanika lečenih od PCC ušne školjke, zabeležen je najveći broj recidiva. U ovoj grupi je i najveći broj ispitanika koji su operisani više od 2 puta.

Pozicija PCC na potkolenici i stopalu, u fazi lokalno uznapredovalog tumora, posebno je opasna radi moguće amputacije u cilju spašavanja života.

Zapušteni i uznapredovali PCC u zoni glave, razaraju uvo ili lice i tada postaju fatalni.

Literatura

1. Rogers, H.W., Weinstock M.A., Harris A.R: (2010) *Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States*, (2006) *Arch Dermatol*, 283:287.
2. Lukić D, Bandić J, Ivić D. (2006) *Rezultati lečenja planocelularnog i bazocelularnog karcinoma kože glave i vrata i drugih anatomskih regija. Medicinska istraživanja*, 40(1): 29-35.
3. Lukić D.: *Tumori kože*, (2010) *Medicinski fakultet Banja Luka*, 45-48.
4. Pennington, B.E., Leffe, D.J. (2005) *Mohs micrographic surgery: Established uses and emerging trends. Oncology*, Willston Park, Aug. 19(9), str. 1165-71
5. Braun-Falco, O., Plewig, G., Wolff, H.H., Winkeimann, R.K. (1991) *Malignant epithelial tumors. u: Braun Falco O., Plewig G. Wolff H.H., Winkeimann R.K. (ur.) Dermatology*, Berlin: Springer-Verlag, 1018-35
6. Oprić M., Babić M., Granić V. (1999) *Tumori mekih tkiva i kože*, *Elit Medica*, Beograd, 122-94
7. Deo, S.V., Hazarika, S., Shukla, N.K., Kumar, S., Kar, M., Samaiya, A. (2005) *Surgical management of skin cancers: Experience from a regional cancer centre in North India. Indian journal of cancer*, Vol. 42, No. 3, pp. 145-50
8. Silverman MK et al. (1992) *Recurrence rates of treated basal cell carcinomas—part 4: X-ray therapy. J Dermatol Surg Oncol* 18: 549-554
9. Friedman, Rigel, (1991). *Cancer of the Skin. Philadelphia: Saunders*, 132-55
10. Padgett JK, Hendrix JD Jr. (2001) *Cutaneous malignancies and their management. Otolaryngol Clin North Am*, 34:523-553

1Opšta bolnica Doboj

2Specijalna bolnica «ORS Hospital» Beograd

3FZORS Banja Luka

ODNOS PREMA ŠTETNIM EFEKTIMA SUNČANJA I UČESTALOST PIGMENTNIH KOŽNIH PROMENA, KOD SREDNJOŠKOLSKE OMLADINE U DERVENTI (RS)

ATTITUDE TOWARD THE DAMAGING EFFECTS OF SUN AND FREQUENCY PIGMENTARY CHANGES OF SKIN AT SECONDARY SCHOOL STUDENTS IN DERVENTA (RS)

Darko Lukić¹, Jadran Bandić,² Nenad Babić³, Duško Vasić¹, Predrag Lazić¹, Nikola Gavrić¹

Sažetak: U radu su prezentovani rezultati projekta «Sprečimo rak kože» koji je izveden u Derventi u Republici Srpskoj, tokom novembra i decembra 2004. i januara 2005. godine. Analizirana je učestalost promena na koži srednjoškolske omladine. Inspekcijski i digitalnom dermoskopijom, pregledano je 1323 učenika srednjih škola u Derventi. Ispitanici su podeljeni u dve grupe. Grupu A (692 ispitanika), čine ispitanici koji se rado i često izlažu suncu, dok su u grupi B (631 ispitanika), učenici koji izbegavaju izlaganje suncu.

Analizirani parametri bili su: pol, starost, prijašnje opekotine, upotreba solarijuma, upotreba krema sa zaštitnim faktorima od UV, postojanje melanocitnih promena i njihov tip, te stav ispitanika (ili roditelja u njihovo ime) o preventivnom uklanjanju pigmentnih promena na koži.

Summary: The paper presents the results of the project "Prevent skin cancer" which was conducted in Derventa, Republic of Srpska, in December 2004 and January 2005. There were analyzed the frequency of changes on the skin of secondary school students. By the inspection and digital dermoscopy have been examined 1323 secondary school students in Derventa. The examinees were divided into two groups. The group A (692 examinees) was consisted of examinees who willingly and often exposed to sunlight, while the group B (631 examinees) was consisted of examinees who avoided exposure to sunlight.

Cilj rada bio je, da se utvrde saznanja ispitanika o štetnim efektima sunčanja i broj i tip promena na koži omladine u srednjoškolskom uzrastu, posebno sa stanovišta podele, na grupu onih koji se češće izlažu UV sunčevom zračenju i grupu onih koji to ne čine.

Utvrđeno je, da većina ispitanika ne poseduje ni elementarno znanje o štetnim efektima UV zračenja i da mali broj njih koristi protektivne kreme od UV zraka.

Potvrđeno je, da se promene na koži uopšte, a posebno pega i displazioni nevusi, češće nalaze kod ispitanika koji se rado izlažu UV sunčevom zračenju.

Melanom je otkriven kod jedne ispitanice u dobi od 16 godina, iz grupe koja preferira sunčanje.

Ključne reči: koža, melanocitne promene, digitalna dermoskopija

The analyzed parameter were: gender, age, previous sunburns, use of solarium, use of cream with UV protection factors, the presence of melanocytic changes and their type, and attitude of the examinees (or their parents on their behalf) about preventive removal of pigment changes in the skin.

The aim of this study was to determine the knowledge of examinees about the damaging effects of sunbathing, the number and type of changes in the skin at secondary school students, especially from the point of division on the group of those who was exposed to sun's UV rays and the group of those who did not.

It was found that most examinees do not possess even basic knowledge about the damaging effects of UV radiation, and that a few of them use creams with UV protection.

It was confirmed that the changes in the skin, especially spots and dysplastic nevus, in general, more often found among the examinees who willingly exposed sun's UV rays.

Uvod

Malo je studija koje se bave problemom rizika od zloćudnih tumora kože, kod dece i adolescenata. Uglavnom postoji predrasuda, da maligne bolesti kože, u mlađem uzrastu, ne predstavljaju opasnost. Tako se dešava, da npr. lekari u ambulanti porodične medicine, pregledaju svog mladog pacijenta stetoskopom i pažljivo obilaze pored pigmentne promene na koži, za koju i ne pomišljaju da je možda melanom ili promena koja je sklona alteraciji u melanom. Zatim isprate svog pacijenta, umesto da ga upute na digitalnu dermoskopiju.

Porast obolevanja od karcinoma kože i melanoma, primetan je u većini zdravstvenih ustanova na području Republike Srpske, tokom prethodnih 10 godina. Nažalost, tačnih i egzatnih podataka nema, radi nepostojanja centralnog registra, te se o stvarnom broju može govoriti samo na osnovu podataka koji se iznose na iznimno retkim stručnim sastancima, posvećenim melanomu i karcinomima kože.

U zemljama gde postoje validni podaci, kao što su SAD ili Australija, došlo je do dramatičnog porasta pojave karcinoma kože i melanoma. U Australiji, polovina stanovnika dobija karcinom kože posle 50-e godine života. Učestalost melanoma takođe je, iz godine u godinu, sve značajnija. Unazad 45 godina, prema podacima iz skandinavskih zemalja, Amerike i Australije, učestalost melanoma je veća nego bilo kojeg drugog malignog obolenja.¹

U Sjedinjenim Američkim Državama se pretpostavlja, da će godišnje od melanoma oboleti svaki 75 stanovnik SAD², što znači da se očekuje oko 57.000 obolelih od melanoma i oko 1.350.000 novoobolelih od karcinoma kože. Ovako veliki porast obolevanja, doveo je do toga, da su karcinomi kože i melanom ubedljivo najčešće zloćudno obolenje.^{1,2}

Znajući činjenicu, da povišeno UV zračenje direktno provocira melanom i karcinome kože,

Melanoma was detected at the female examinee at the age of 16, she was from the group that prefers sunbathing.

Key words: *skin, melanocytic changes, digital dermoscopy*

u ovim zemljama se već godinama redovno prati visina UV zračenja i svakodnevno se preko medija objavljuju podaci o tim vrednostima.³

Na našim prostorima, ovaj problem je još uvek nedovoljno i sporadično prezentovan najvećem delu stanovništva. Gotovo nonšalantan odnos relevantnih faktora prema ovoj problematici, posledica je ukupnog odnosa prema malignim obolenjima kože i potcenjivanja prognoze sve veće učestalosti raka kože i melanoma kod stanovništava Republike Srpske.

Cilj rada

Cilj rada bio je da se utvrde saznanja ispitanika o štetnim efektima sunčanja, broj i tip promena na koži u srednjoškolskom uzrastu, posebno sa stanovišta podele, na grupu onih koji se češće izlažu UV sunčevom zračenju i grupu onih koji to ne čine.

Ispitanici i metode

Projekat «Sprečimo rak kože» je izveden u Derventi u Republici Srpskoj, tokom novembra i decembra 2004. i februara 2005. godine. Analizirano je znanje srednjoškolske omladine o štetnim efektima sunčanja i učestalost pigmentnih promena na koži te populacije. Inspekcijski i digitalnom dermoskopijom, pregledano je 1323 učenika srednjih škola u Derventi. Ispitanici su podeljeni u dve grupe. Grupu A (692 ispitanika), čine ispitanici koji se rado i često izlažu suncu, dok su u grupi B (631 ispitanika), učenici koji izbegavaju izlaganje suncu.

Inicijalno je u Derventi održano javno predavanje na temu o tumorima kože. Zatim je u saradnji sa direktorima i razrednim starešinama, u školama određena posebna prostorija, gde je postavljen «BEST cdvd» dermoskopski sistem. Učenici su dolazili prema ranije utvrđenom rasporedu po

razredima. Urađeni su sistematski inspekcijski pregledi cele kože a kada je postojala indikacija, rađena je digitalna dermoskopija. Učenicima kod kojih je nađena neka od promena, koje su u zoni za opservaciju, preventivno ukanjanje ili terapijsku eksciziju, pozivani su roditelji kako bi bili informisali o preporuci.

Parametri za poređenje rezultata analize bili su: pol, starost, prijašnje opekotine od UV zraka i druge, saznanja o štetnim efektima sunčanja, upotreba kozmetičkog solarijuma, upotreba krema sa zaštitnim faktorima od UV, postojanje melanocitnih promena i njihov tip, te stav ispitanika (ili u njihovo ime roditelja) o preventivnom uklanjanju pigmentnih kožnih promena.

Distribucija ispitanika prema polu i starosti prikazana je na tabelama 1 i 2.

Tabela 1. Pol ispitanika

Pol ispitanika	Grupa A	Grupa B
Muški	328(47,3%)	310(49,1%)
Ženski	364(52,6%)	321(50,8%)
Ukupno	692(100%)	631(100%)

Tabela 2. Starost ispitanika

Starost ispitanika	Grupa A	Grupa B
15-16	197(28,4%)	177(28,0%)
16-17	201(29,0%)	185(29,3%)
17-18	187(27,0%)	179(28,3%)
18-19	107(15,4%)	91(14,4%)
Ukupno	692(100%)	631(100%)

Rezultati

Rezultati lečenja planocelularnog karcinoma kože (PCC), prikazani su na tabelama 3-8 i grafikonima 1-6. Parametri za poređenje bili su: prijašnje opekotine, saznanja o štetnim efektima UV zračenja, upotreba zaštitnih krema, upotreba kozmetičkog solarijuma, melanocitne promene, stav o preventivnom uklanjanju kožnih promena.

Tabela 3. Prijašnje opekotine

Opekotine	Grupa A	Grupa B
Opekotine od UV	488 (70,5%)	101(16,1%)
Druge opekotine	14(2,1%)	21(3,3%)
Bez opekotina	190(27,4%)	509(80,6%)
Ukupno	692(100%)	631(100%)

Grafikon 1. Prijašnje opekotine

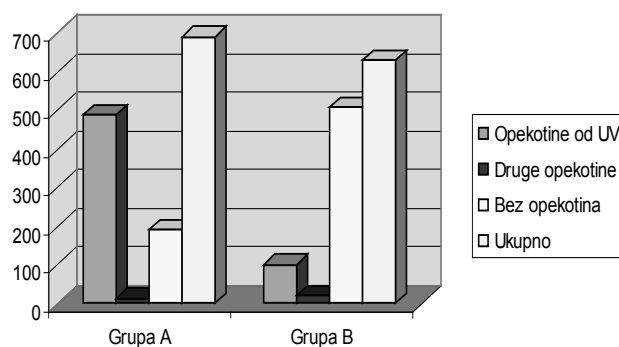


Tabela 4. Saznanja o štetnim efektima UV zračenja

Saznanja	Grupa A	Grupa B
DA	22(3,2%)	39(6,1%)
NE	627(90,6%)	532(84%)
Delimično	43(6,2%)	60(9,5%)
Ukupno	692(100%)	631(100%)

Grafikon 2. Saznanja o štetnim efektima UV zračenja

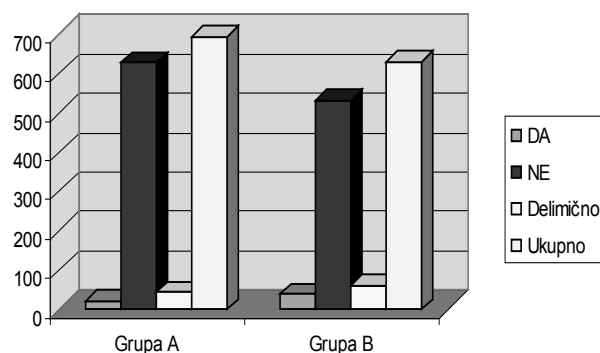


Tabela 5. Upotreba zaštitnih krema

Zaštitne kreme	Grupa A	Grupa B
DA	11(1,5%)	23(3,6%)
NE	660(95,3%)	563(89,2%)
Ponekad	21(3,2%)	45(7,2%)
Ukupno	692(100%)	631(100%)

Grafikon 3. Upotreba zaštitnih krema

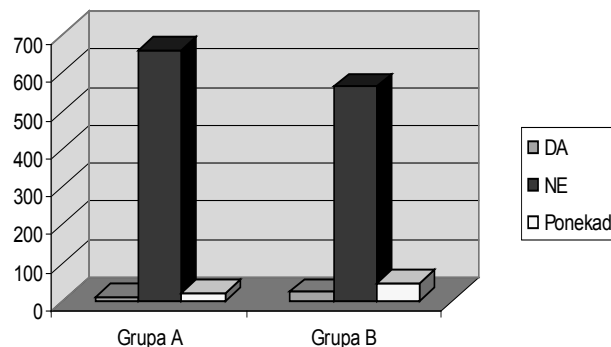


Tabela 6. Upotreba kozmetičkog solarijuma

Solarijum	Grupa A	Grupa B
DA	124(17,9%)	33(5,2%)
NE	568(82,1%)	598(94,8%)
Ukupno	692(100%)	631(100%)

Grafikon 4. Upotreba kozmetičkog solarijuma

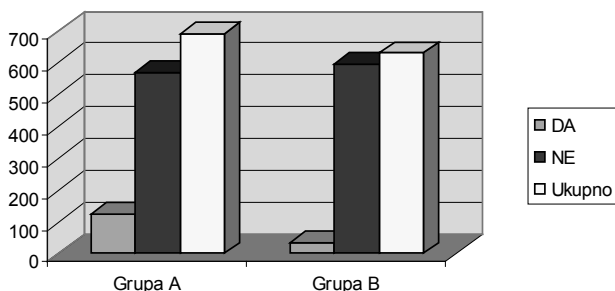


Tabela 7. Melanocitne promene

Melanocitne promene	Grupa A	Grupa B
Bez promene	28(4,1%)	219(34,8%)
Solarne pege i fleke	271(39,1%)	82(12,9%)
Nevusi	274(39,5%)	260(41,3%)
Oreol nevusi	12(1,8%)	17(2,8%)
Dysplastik nevus	92(13,4%)	44(6,9%)
Veliki nevusi (>2cm)	12(1,8%)	8(1,2%)
Gigantni navusi	2(0,2%)	1(0,1%)
Melanom	1(0,1%)	0(0%)
Ukupno	692(100%)	631(100%)

Grafikon 5. Melanocitne promene

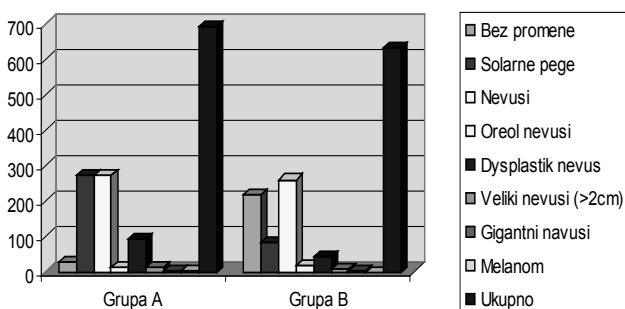
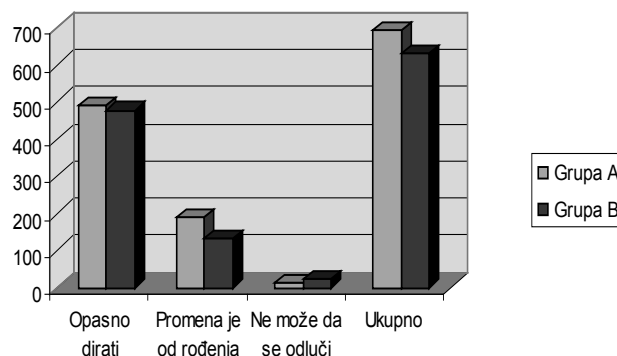


Tabela 8. Stav o preventivnom uklanjanju kožnih promena

Stav	Grupa A	Grupa B
Opasno dirati	491(70,9%)	478(75,7%)
Promena je od rođenja	189(27,4%)	131(20,8%)
Ne može da se odluči	12(1,7%)	22(3,5%)
Ukupno	692(100%)	631(100%)

Grafikon 6. Stav o preventivnom uklanjanju kožnih promena



Statističkom analizom razlika između grupa A i B utvrđeno je sledeće:

Postoji statistički značajna razlika, između grupe A i grupe B po obeležju *opekotine od UV zraka* ($p < 0.01$, pouzdanost 99%), $Z = 2.55463$

Ne postoji statistička razlika, između ispitivanih grupa po obeležju *saznanja o štetnim efektima UV zračenja* ($p > 0.01$).

Ne postoji statistička razlika, između ispitivanih grupa po obeležju *upotreba zaštitnih krema* ($p > 0.01$).

Postoji statistička razlika, između grupa A i B, po obeležju *upotreba kozmetičkog solarijuma* ($p < 0.01$, pouzdanost 99%), $Z = 2.813240$

Postoji značajna statistička razlika, između grupe A i grupe B, u pogledu obeležja *melanocitne promene-uopšte* ($p < 0.01$, pouzdanost 99%), $Z = 2.48552$

Postoji značajna statistička razlika, između grupe A i grupe B, u pogledu obeležja *melanocitne promene-solarne pege* ($p < 0.01$, pouzdanost 99%), $Z = 2.5491$

Ne postoji statistička razlika između ispitivanih grupa po obeležju *stav o preventivnom uklanjanju kožnih promena* ($p > 0.01$).

Diskusija

Od 1323 ispitanika, 685(51,7%) je ženskog pola a 638 (48,3%) muškog pola. Svi ispitanici su srednjoškolci u dobi od 16 do 19 godina. Od ukupnog broja, njih 692 je u grupi koja preferira izlaganje suncu, naročito leti, dok se ostali, njih 631, nerado izlažu suncu, odnosno, izbegavaju sunčanje tokom leta.

Sve dosadašnje epidemiološke studije su pokazale da učestalost tumora kože raste kod ljudi koji se češće izlažu suncu. Uloga ultravioioletnih

(UV) zraka sunca, posebno UV-B frakcije, u etiopatogenezi tumora kože je poznata.³

Prilikom naglog ili prekomernog sunčanja, dešavaju se površne opekotine, koje su primer povrede i oštećenja kože od UV sunčevog zračenja. Površna opekotina se klinički manifestuje crvenilom, edemom i bolno osetljivom kožom. Ponekad, mogu da se jave sitne vezikule, ispunjene bistrom tečnošću.⁴

Patoanatomske promene dešavaju se na nivou epiderma, bez većih lezija germinativnog sloja. Izlečenje ovih opekotina je spontano, u toku nekoliko dana.⁴

Anamnestički, u grupi A, ponavljane površne opekotine kože od UV zraka sunca, zabeležene su kod 488 (70,5%) ispitanika, dok su opekotine od sunčanja u grupi B prijavljene od strane 101 (16,0%) ispitanika.

Sunce stvara i druge, manje ozbiljne ali takođe česte neprijatnosti. Kod mnogih osoba, (posebno) ženskog pola, između 25 i 30 godina starosti, posle dužeg izlaganja suncu, pojavljuju se sitne eritematozne tačke i fleke na dekolteu, ramenima i ekstremitetima, koje jako svrbe. To je tzv. letnje, benigno crvenilo. Tačke nestaju za 10 do 15 dana, odnosno kada se apstinira od izlaganja UV zračenju.^{3,4}

Efekat UV zraka je kumulativan, tj. sabira se po ponavljanom izlaganju suncu i povećava rizik od maligne alteracije.^{5,6} Saznanja o ovakvom delovanju UV zraka sunca, potpuna je nepoznanica za većinu ispitanika u obe grupe. Naime, samo 22 (3,1%) ispitanika u grupi A je posedovalo saznanje o UV zracima sunca a u grupi B 39 (6,1%) ispitanika. Istovremeno, protektivne kreme od UV zraka sunca, koristi 11 (1,5%) ispitanika u grupi A i 23 (3,6%) u grupi B, što je gotovo zanemarljiv procenat.

Eksperimentalna istraživanja su pokazala, da ukoliko se bakterija podvrgne jakoj dozi ultravioletnog (UV) zračenja, tokom 15 minuta, stvori se 10 do 100.000 nenormalnih veza u njenoj RNA. Miš koji je eksperimentalno ozračen ultraljubičastim zracima „B” postaje nesposoban da odbaci kožni tumor, koji mu je prethodno presađen.⁷

Dokazano je da sunčeva svetlost može da transformiše lekove, antidepresive i diuretike u alergene. Fotosenzibilizatori su izvesni antiseptici u sapunima, dezodoransima i drugim kozmetičkim supstancama, kao i materije koje se

nalaze u sredstvima koja se koriste posle brijanja. Može se desiti da je kolonjska voda, nanescena na kožu pre sunčanja, odgovorna za mrlje na licu, koje se praktično ne mogu izbrisati. Pri tome pigment, normalno ograničen na epiderm, ireverzibilno zalazi u derm.⁷

Mlada populacija sve više koristi solarijume, koji su veštački izvori UV zraka i koriste se u kozmetičke svrhe. U želji za modernim, tamnijim tenom, srednjoškolska populacija koristi solarijum nekritički i u odsustvu saznanja o štetnim efektima UV zraka. Kozmetički solarijumi, zaista nude mogućnost brzog potamnjenja tena. Međutim, veoma često se radi o zloupotrebi ove tehnologije, koja prečesto nekontrolisano emituje UV zrake. Svetska zdravstvena organizacija (SZO) je 1997. godine, stavila kozmetičke solarijume na listu kancerogena.¹⁻³

Od ispitanika u grupi A, njih 124(17,9%) je izjavilo da koristi solarijum u kozmetičke svrhe. U grupi B je 33 (5,2%) ispitanika koji koriste solarijum. Objašnjenje ove grupe je, da ne žele da se izlažu suncu ali žele preplanuli izgled kože i zato koriste solarijum, kao manje naporan put do modernog izgleda.

Naši ispitanici koji su koristili ili koriste solarijum, ni u jednom slučaju nisu prethodno pregledani od strane dermatologa, niti su upozoreni na štetne efekte takve korekcije tena.

U grupi B, kod 219 (34,7%) ispitanika nisu nađene promene na koži, dok je u grupi A samo 28 (4,0%) ispitanika bez neke pigmentne promene na koži. Po ovom obeležju nađena je visoka statistička razlika između grupa.

Pege ili efelidi su male, ravne, žutomrke ili braon mrlje, rasute po koži izloženoj suncu. Izlaganje suncu produbljuje pigmentaciju pega. Pege, jednostavne lentigine i sunčane lentigine, klinički je teško razlikovati jedne od drugih i razmatraju se zajedno, u većini kliničkih i epidemioloških studija.^{6,8}

Lezije koje neki kliničari nazivaju „pege od opekotina suncem ili solarne pege,” mogu klinički i histološki da se preklape sa aktinskim lentiginama. Često se pojavljuju na ramenima ili drugim suncu izloženim delovima kože, kod mlađih ljudi, posle ozbiljnih opekotina od sunca. Uzete zajedno, ove lezije čine značajan faktor rizika za razvoj melanoma.^{6,8}

U grupi A je 271(39%) ispitanika sa pegama, lociranim naročito na leđima, dok je u grupi B

broj ispitanika sa pegama 82(12,9%), te je između posmatranih grupa uočena značajna statistička razlika.

Obični melanocitni nevusi (mladeži), manifestuju se u 5 kliničkih tipova. To su ravne, ili blago izdignute lezije, često sa izdignutim centrima a ravnom periferijom, papilomatozne i peteljkaste lezije. Prva tri tipa su uvek pigmentni. Druga dva tipa mogu, ali ne moraju, biti pigmentni. Kupolaste lezije često imaju nekoliko grubih dlaka.

Dobro je poznato da se melanomi mogu razviti u urođenom nevusu. Histološki, ostaci banalnog nevusa su nađeni u oko 10-35% svih melanoma.^{6,8}

U grupi A je veći broj ispitanika sa nevusima 274(39,5%) nego u grupi B 260(41,2%), ali po ovom obeležju statistička razlika nije nađena.

Oreol nevus je pigmentni nevus, okružen depigmentovanom zonom ili oreolom. Većina osoba sa oreol nevusima su djeca ili omladinci. Najčešće su locirani na leđima. Područje depigmentacije, koja može trajati mesecima, pa i godinama, može, ali ne mora biti sa znacima lokalne upale. Često su višestruki. Nevus u centru može biti bilo kog tipa, koji je pomenut ali je izuzetno važno, da se slična oreol reakcija može sresti i kod primarnog ili metastatičkog melanoma.

U grupi B, oreol nevusi su nađeni kod 17(2,6%) ispitanika a u grupi A kod 12 (1,7%)ispitanika. Nije bilo statističke razlike, u pogledu ove kožne promene, između posmatranih grupa.

Displazioni nevusi su ravne lezije ili su to lezije sa ravnom periferijom, veće od 5 mm u prečniku, sa nepravilnim, nedefinisanim granicama i pigmentnim varijacijama. Ako su ove promene ozbiljne, kao mogućnost treba uzeti u obzir i melanom. U više od 50% melanoma kože, u pitanju je displazioni nevus, kao prethodna lezija.⁹

U grupi A je nađen veći broj displazionih nevusa 92(13,2%) nego u grupi B 44(6,9%) ali statističke razlike nije bilo.

Nedavna grupna studija, u kojoj su praćena 33 ispitanika sa gigantnim nevusima, pokazala je da su se razvila 2 kobna melanoma, što predstavlja relativan rizik oko 1000 puta veći, od onog kod ostale populacije. U drugoj studiji sa 92 slučaja, relativni rizik od melanoma je bio povećan 239 puta. Incidenca melanoma koji nastaje u gigantnom nevusu, ili jednom od manjih satelitskih nevusa, procenjena je na 6,3 do 12 %.⁸

Gigantni nevusi su nađeni kod 2(0,2%) ispitanika u grupi A i 1(0,1%)ispitanika u grupi B.

Melanom može biti prisutan pri rođenju, ili može nastati kod dojenčadi, ili bilo kada kasnije u životu. Mortalitet takvih promena je visok.⁹

Smatra se da većinu melanoma izaziva izlaganje suncu, bilo isprekidano, (epizodne opekotine od sunca) kod uobičajenijih površinski širećih melanoma, ili hronično, kod lentigo maligna melanoma.¹⁰Melanomi čine 3% kožnih tumora, a razlog su za 2/3 smrtnih slučajeva, uzrokovanih kancerom kože. Njihova učestalost je 10 puta veća nego pre 50 godina. Distribucija pogođenih mesta na koži čoveka, ne odgovara uvek zonama najizloženijim suncu. Trup muškaraca i noge žena su rizična mesta.^{1,2,9}

Melanom je nađen kod jedne ispitanice u grupi A. Ispitanica je bila u dobi od 16 godina a melanom je bio lociran na stopalu. U grupi B nije nađen ni jedan slučaj melanoma. Ispitanica kod koje je pronađen melanom je odmah operisana i 5 godina nakon operacije, nije imala bilo kakve znake recidiva obolenja.

Prioriteti za preventivno uklanjanje pigmentnih promena su displastični nevusi, junkcional nevusi, koji se češće nalaze u formi makule, promera nekoliko mm do 1 cm. Mogu biti u ravni kože, ili neznatno iznad i imaju tamno crnu boju. Ovakvi nevusi najčešće maligno alterišu. Zatim, veliki prirođeni nevusi, promera preko 2cm, koji maligno alterišu u oko 20% slučajeva. Potom, nevusi koji permanentno trpe iritacije, u predelu pojasa, pregibima, na peti i prstima.^{2,7,10}

Preventivno uklanjanje nevusa, kod većine ispitanika u obe ispitivane grupe je nepoželjno. Glavi razlog oponiranja preventivnom odstranjenju kožnih promena (u grupi A kod 491(70,9 %) i grupi B kod 478(75,7%) ispitanika) je dominantno verovanje da je to opasno, jer su o tome informisani od roditelja, ali bez objašnjenja zašto je to tako. Verovanje, da su sve prirođene promene bezopasne u grupi A je zabeležano kod 189(27,4%) ispitanika a u grupi B kod 131(20,7%) ispitanika. U pogledu ovog obeležja nije nađena statistička razlika među grupama.

Pedrasuda o tome da, «tumore kože ne treba operisati, jer je to opasno», glavni je razlog kasne dijagnoze i zakasnelog lečenja tumora kože. Istovremeno, verovanje kako je nepotrebno operisati prirođene promene na koži, jer su

bezbedne, drugi je najvažniji razlog kasne dijagnoze malignih tumora kože.^{6,11,12}

Predrasuda o »nediranju« pigmentnih promena (»mladeža«), još uvek je toliko jaka, da je ukorenjena i u medicinskoj praksi. Jedino tako je moguće objasniti činjenicu, da su svi ispitanici u ovoj studiji imali lekarske preglede, neophodne za pohađanje škole, a da ni jedan učenik, i ni jedna učenica, od njih 1323, nisu upućeni na konsultaciju dermatologa ili plastičnog hirurga, iako je bilo razloga.

Zaključci

Najveći broj ispitanika, ne poseduje ni elementarno znanje o karakteru i štetnim efektima ultravioletnog (UV) sunčevog zračenja. Veštačke izvore UV zraka, u kozmetičke svrhe, znatno

češće koriste ispitanici koji preferiraju sunčanje. Protektivne kreme od UV zraka sunca, takođe su nepoznanica za ogromnu većinu ispitanika.

Pronađena je značajna statistička razlika, u pogledu ukupnog broja pigmentnih promena na koži a posebno solarnih pega. Melanocitne promene na koži uopšte, i solarne pege, znatno su češće u grupi ispitanika koja se rado izlaže suncu. Preventivno uklanjanje promena na koži je neprihvatljivo, za ogromnu većinu ispitanika jer veruju da je to opasno, budući da »mladeže ne treba dirati«. Druga najčešća predrasuda je da su prirodene pigmentne promene bezbedne, samim tim što su prisutne od rođenja. Ovo su stavovi naučeni od roditelja.

Melanom je otkriven kod jedne ispitanice u dobi od 16 godina, iz grupe koja preferira sunčanje.

Literatura

1. Rogers, H.W., Weinstock M.A., Harris A.R: (2010) *Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States*, (2006) *Arch Dermatol*, 283:287.
2. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al: (2001) *Final version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for cutaneous melanoma*. *J Clin Oncol*. 3635:3648.
3. Lukić D., J.Bandić. (2006) *Ultravioletno zračenje u Republici Srpskoj i Srbiji u periodu od 2000.godine do 2004.godine*. *Medicinska Istraživanja*, 36:41.
4. Zamaklar D. (1997) *Opekotine*. *Medicinski fakultet Beograd*, 36-37.
5. Lukić D, Bandić J, Ivić D. (2006) *Rezultati lečenja planocelularnog i bazocelularnog karcinoma kože glave i vrata i drugih anatomskih regija*. *Medicinska istraživanja*, 40(1): 29-35.
6. Oprić M., Babić M., Granić V. (1999) *Tumori mekih tkiva i kože*, *Elit Medica*, Beograd, 122-94
7. Braun-Falco, O., Plewig, G., Wolff, H.H., Winkeimann, R.K. (1991) *Malignant epithelial tumors*. u: Braun Falco O., Plewig G. Wolff H.H., Winkeimann R.K. (ur.) *Dermatology*, Berlin: Springer-Verlag, 1018-35
8. Lukić D.: *Tumori kože*, (2010) *Medicinski fakultet Banja Luka*, 45-48.
9. Black C.W., Hund C.W. (1990) *Histologic correlation with the clinical diagnosis of dysplastic nevus*. *Am.J.Surg. Pathol*. 44:52.
10. Lukić D., Bandić J., Lazić P. (2005) *Rana detekcija melanoma, jedino rešenje za izlečenje opake bolesti*, *medicinska istraživanja*, 48:53.
11. Pennington, B.E., Leffe, D.J. (2005) *Mohs micrographic surgery: Established uses and emerging trends*. *Oncology*, Willston Park, Aug. 19(9), str. 1165-71
12. Bandić J., Lukić D. (2006) *Komparativna studija kliničkih, dermoskopskih i histopatoloških dijagnoza malignih melanocitnih lezija na koži*. *Medicinska istraživanja*, 13:19.

SAVREMENA TERAPIJA HRONIČNE URTIKARIJE

CURRENT THERAPY OF CHRONIC URTICARIA

Žikica Jovičić, Sanvila Rašković i Mirjana Bogić

Sažetak: Urtikarija predstavlja heterogenu grupu oboljenja koje nastaju pod uticajem različitih provokacionih i potpomažućih faktora. Dva ili više podtipova urtikarije mogu da budu prisutna kod istog pacijenta. Preporučeno je izbegavanje provocirajućih faktora, koja se može primeniti kod retkih slučajeva IgE posredovane urtikarije i delom kod pacijentata sa fizičkim urtikarijama. Prva linija terapije su nesedirajući H₁ antihistaminici. Ako nisu efikasni u standardnim dozama preporučuje se povećanje doze i do četiri puta. Pacijenti koji ne odgovaraju na povećane doze nesedirajućih antihistaminika, potrebno je dodati lekove iz druge terapijske linije.

Uvod

Urtika je jasno ograničena, prolazna otekline u dermu. Tipično ima tri karakteristike : centralni otok koji je skoro uvek okružen refleksnim crvenilom, promene su povezane sa osećajem svraba, ređe „paljenja“, ima privremen karakter pa koža dobija normalan izgled za 1-24h (19). Veličina varira od nekoliko milimetara do više centimetara. Promene su pojedinačne ili slivene, mogu imati različitu morfologiju i zahvatati različite površine tela. Najčešće posle smirivanja nema rezidualnih promena na koži. Urtikariju kao oboljenje treba razlikovati od samog pojavljivanja promena –

Summary: Urticaria is a heterogeneous group of diseases, with different causes and eliciting factors. Two or more different subtypes of urticaria can coexist in any given patient. Avoidance of the eliciting trigger or stimulus, which can be instituted for the rare patients with IgE-mediated urticaria and partly, for those patients with physical urticaria is recommended. The first line of treatment is nonsedating H₁-antihistamines. If standard dosing is not effective, increasing the dosage up to four-fold is recommended. Patients who do not respond to increased dose of nonsedating H₁-antihistamines, it is recommended to add second-line therapies to the antihistamine treatment.

u sklopu drugih oboljenja ili akutnih alergijskih reakcija. Urtikarija je često praćena pojavom angioedema.

Urtikaria je ustvari heterogena grupa oboljenja koja je rezultat velikog broja različitih uzročnika, a klinički se može prezentovati na različite načine. Postoji više klasifikacija urtikarije, od kojih ni jedna nije do kraja konzistentna. Takođe kod istog pacijenta mogu postojati dva ili više tipova urtikarije. Za kliničke potrebe najčešće se koristi klasifikacija prikazana u tabeli 1(20).

Tabela 1 Klasifikacija urtikarija

Tipovi	Podtipovi	Definicija
Spontane urtikarije	Akutna spontana urtikarija	Spontane urtike sa ili bez angioedema kraće od 6 nedelja
	Hronična spontana urtikarija	Spontane urtike sa ili bez angioedema preko 6 nedelja
Fizičke urtikarije	Urtikarija izazvana hladnoćom	Provocirajući faktor: hladnoća (predmeti, vazduh, tečnosti, vetar)
	Odložena urtikarija na pritisak	Provocirajući faktor: vertikalni pritisak (promene nastaju posle 3–12 časova)
	Urtikarija izazvana toplotom	Provocirajući faktor: lokalizovana toplota
	Urtikarija izazvana sunčevom svetlošću	Provocirajući faktor: UV zraci i/ili vidljiva svetlost
	Demografizam	Provocirajući faktor: mehanički nadražaj kože (promene nastaju posle 1–5 minuta)
	Vibratoma urtikarija/angioedem	Provocirajući faktor: vibracija
Ostali tipovi urtikarija	Urtikarija izazvana vodom	Provocirajući faktor: voda
	Holinergijska urtikarija	Provocirajući faktor: podizanje temperature tela pri fizičkim vežbama, začinjena hrana
	Kontaktna urtikarija	Provocirajući faktor: kontakt sa supstancama koje izazivaju urtikariju
	Naporom izazvana urtikarija/anafilaksa	Provocirajući faktor: fizičke vežbe

Cilj tretmana je u osnovi isti za sve vrste urtikarija i svodi se na potrebu za kompletnim uklanjanjem simptoma. Da bi se ovo postiglo strategija lečenja se može podeliti u dva osnovna pravca – 1. identifikaciju i eliminaciju uzročnog faktora (bolesti) i/ili potpomažućih faktora, i 2. tretman koji ima za cilj smanjenje simptoma.

U evaluaciji težine simptoma kod hronične urtikarije najčešće se koristi skala koja obuhvata broj promena i intenzitet svraba (tabela 2). U proceni terapijskog efekta treba uzeti i kvalitet života. Preporučuje se specifični upitnik o kvalitetu života kod pacijenata sa hroničnom urtikarijom CU-Q₂oL (4).

Tabela 2: Eliminacija uzročnog i ili potpomažućeg (potpomažućih) faktora

Skor	Urtike	Svrab
0	Nema	Nema
1	Manje izražene (<20/24 h)	Blag (prisutan ali ne stvara nervozu i uznemirenje)
2	Srednje izražene (20-50/24 h)	Srednje izražen (uznemiruje ali ne utiče na normalan svakodnevni život ili spavanje)
3	Intenzivne (>50/24 h ili velika slivena polja urtika)	Intenzivan (izražen svrab utiče na svakodnevni život i spavanje)

Ovi faktori su brojni i zavise od tipa urtikarije. Kod istog pacijenta može se javiti više provocirajućih faktora. Ipak treba imati na umu da procenat pacijenata kod kojih je identifikovan uzročnik hronične urtikarije relativno mali. Podaci su varijabilni, zavisni od studije, ali procenat ne pralazi 43% (uglavnom 15-30%).

Lekovi

Kada su u pitanju lekovi ukoliko se utvrdi da je neki lek izazivao simptome treba ga potpuno zabraniti, a u terapiju uvesti lek iz druge kategorije (klase) paralelnih lekova. Lekovi koji izazivaju nealergijske hipersenzitivne reakcije kao što su nesteroidni antiinflamatorni lekovi i inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima mogu ne samo da izazivaju nego i da pogoršavaju postojeću spontanu urtikariju, tako da ih treba izostaviti iz upotrebe. Ovo najčešće dovodi do smanjenja simptoma.

Izbegavanje fizičkih stimulusa

Ukoliko se utvrdi da je uzrok hronične urtikarije fizička provokacija izbegavanje datih fizičkih stimulusa je poželjno, mada ne uvek tako jednostavno i u potpunosti moguće. Ovde je obuka pacijenata od vitalnog značaja. Naime potrebno je objasniti koja je provokacija u pitanju i kako je najefikasnije izbeći u svakodnevnom životu. Tako, ako pacijent ima urtikariju izazvanu hladnoćom izbegavanje kontakta sa hladnim predmetima, adekvatno oblačenje kada je hladno vreme i izbegavanje izlaganja hladnoći (npr kupanje u hladnim bazenima). Kod urtikarije na pritisak može se testovima odrediti prag pritiska koji izaziva pojavu promena, pa izbegavanje prekoračenja težine ili proširenje površine na koji pritisak deluje (npr. ručke šire površine na torbi) može dovesti do smanjenja tegoba. Kod dermatografizma redukcija trenja – npr promena u smislu širine i materijala od koje je sašivena odeća - može takođe imati pozitivan efekat. Kod urtikarije izazvane sunčevom svetlošću upotreban zaštitnih krema sa adekvatnim filterima ima pozitivan terapijski efekat. I mada je eliminacija stimulusa fizičke provokacije u potpunosti najčešće nemoguća, pacijente treba ohrabriti jer ovakve mere sigurno dovode do smanjenja potrebe za lekovima.

Eradikacija infekcije

Povezanost prisustva hronične infekcije kao uzročnog faktora hronične urtikarije je još uvek polje različitih mišljenja. Ipak postoji dovoljno dokaza da su infekcije barem kod dela pacijenata značajan uzročni/provokacioni faktor. Tako ukoliko je pronađena infekcija sa *H pylori* kod pacijenata sa urtikarijom treba razmotriti adekvatno tretirati jer bar kod dela pacijenata dovodi do pozitivnog terapijskog efekta (17). Isto važi za bakterijske infekcije nasofarinksa. Iako je infestacija crevnim parazitima u prošlosti igrala značajnu ulogu, u poslednje vreme se retko otkriva. I ova infestacija treba da bude predmet adekvatnog lečenja.

Inflamatorni procesi

Inflamatorni procesi naročito u gastrointestinalnom traktu bili su povezivani sa hroničnom urtikarijom. Veza do kraja nije jasna, lečenje gastritisa, refluksa ili zapaljenja bilijarnog trakta i žučne kesice, može kod nekih pacijenata povoljno uticati na smanjenje simptoma.

Dijetetski režim

Alergija posredovana IgE antitelima na alergene hrane se retko nalazi kod pacijenata sa hroničnom spontanom urtikarijom. Ukoliko je ovakav nalaz prisutan, inkriminisanu hranu treba odmah izbaciti iz upotrebe. Terapijski efekat se postiže već za 24-48 časova. U podgrupi pacijenata sa spontanom urtikarijom javljaju se pseudoalergijske reakcije (reakcije preosetljivosti koje nisu posredovane IgE antitelima) na sastojke hrane i dodatke hrani (konzervanse, aditive, veštačke boje..). I ovi pseudoalergeni mogu kako izazivati, tako i pogoršavati simptome hronične urtikarije. Kod ovakvih pacijenata preporučena je dijeta sa niskim sadržajem pseudoalergena. Pacijenti treba da sprovedu ovakvu dijetu 3-6 meseci, a prvi rezultati se obično postižu posle 3 nedelje. U toku ovakve dijetе smanjenje tegoba se postiže u oko trećine pacijenata.(11)

Reukcija funkcionalnih autoantitela

Postoje brojni dokazi da u patogenezi hronične urtikarije ulogu igraju autoantitela. Malo je iskustava za tretman hronične urtikarije zasnovane

na smanjenju funkcionalnih autoantitela. Ovaj vid tretmana se može podeliti u dva osnovna strategijska pravca. Jedan je eliminisanje autoantitela plazmaferezom. Ovaj pristup donosi samo privremeno olakšanje tegoba. Zbog svoje visoke cene, ovaj vid tretmana je za sada isproban samo kod pacijenata koji nisu odgovarali na ostale moduse tretmana. Drugi pristup je pokušaj smanjenja produkcije antitela. U ovu svrhu korišćeni su lekovi sa imunomodulatornim svojstvima kao što je ciklosporin A, intravenski imunoglobulini, metotreksat (16), azatioprin, mikofenolat mofetil, ciklofosamid, anti IgE antitela (omalizumab) i takrolimus.

SIMPTOMATSKA TERAPIJA

Ova terapija je usmerena prema otklanjanju simptoma. Postoje brojni lekovi koji su u upotrebi za otklanjanje tegoba kod hronične urtikarije.

H1 antihistaminici

Histamin jedan do glavnih medijatora, a svoje efekte u nastanku urtikarije ostvaruje preko H1 receptora. Iz ovoga je još davno prepoznato da su H1 antihistaminici bitni lekovi u tretmanu hronične urtikarije. Međutim uporedo sa ranim efektima – neposrednom alergijskom reakcijom, odvija se i pozna alergijska reakcija koja dovodi do inflamacionog procesa koji je u osnovi urtikarije. Pored ovoga histamin slabo difunduje kroz kožu, pa se efekat uglavno odvija lokalno.

Antihistaminici se prema svojim osobinama dele na antihistaminike prve i druge generacije. Za prvu generaciju je karakteristično da imaju antiholinergički efekat i da sedativno deluju na centralni nervni sistem. Takođe imaju značajnije interakcije sa brojnim lekovima – analgeticima, hipnoticima, sedativima, kao i alkoholom. Pored ovoga mogu da značajno utiču na učenje i obavljanje svakodnevnih obaveza. Lekovi iz grupe H1 antihistaminika druge generacije imaju mnogo manje ili u preporučenim dozama nemaju uopšte sedativno dejstvo. Takođe, ovi lekovi nemaju ni antiholinergijski efekat, a interakcija sa raznim lekovima su manje. Pored ovoga veći broj antihistaminika druge generacije pored antihistaminskog ispoljavaju i neka antiinflamaciona svojstva.

Treba reći i da dva prvo razvijena antihistaminika druge generacije terfenadin i astemizol nisu više u upotrebi zbog svog kardiotoksičnog efekta. Ovaj efekat je izražen ukoliko se ovi lekovi daju u dozama višim od preporučene ili ako se kombinuju sa eritromicinom i ketokonazolom.

Od druge generacije antihistaminika u našoj zemlji su registrovani loratadin, desloratadin, cetirizin, levocetirizin, a u svetu postoje i feksofenadin, akrivastin, ebastin, mizolastin i rupatadin.

Zbog gore navedenih osobina antihistaminici druge generacije se smatraju prvom linijom terapije hronične urtikarije (3, 10). Mada precizni podaci ne postoje smatra se da će oko polovina pacijenata sa hroničnom urtikarijom potpuno izgubiti tegobe na uobičajene doze antihistaminika (13). Ukoliko uobičajena preporučena doza ne može da kupira tegobe, preporučuje se povećanje doze do četiri puta. Pozitivan Th efekat je pokazan za levocetirizin, desloratadin i rupatadin. Ipak i na ovako povećanu dozu antihistaminika 10-30% pacijenata neće reagovati. Potrebno je tretirati H1 antihistaminicima barem 1 do 4 nedelje pre razmatranja alternativne terapije. Treba napomenuti i da pojedini pacijenti različito reaguju na pojedine antihistaminike, te ukoliko se sa jednim ne postigne zadovoljavajući terapijski efekat, ima smisla zameniti ga drugim neselektivnim antihistaminikom. Nejasno je da li kombinacija dva antihistaminika daje bolje rezultate u odnosu na monoterapiju. (1)

Prema reaktivnosti na antihistaminik neki autori predlažu podelu na : 1. pacijente koji reaguje na antihistaminike u uobičajenim preporučenim dozama; 2. pacijente koji reaguju samo na povećane doze antihistaminika; 3. pacijente koji ne reaguju na antihistaminike, nezavisno od primenjene doze. (18) Primećeno je da pojedini pacijenti u određenim fazama bolesti mogu prelaziti iz jedne grupe u drugu. Treba reći da su antihistaminici za sada jedini lekovi čija je usvojena indikacija hronična urtikarija.

Antileukotrijenska terapija

Antileukotrijenska terapija je za sada kao monoterapija najviše korišćena kod pacijenata sa intolerancijom na aspirin i aditive hrane i pokazali su pozitivan terapijski efekat. Pozitivan efekat je viđen i kod kombinacije sa H1 antihistaminicima. Postoje i podaci o pozitivnom terapijskom efektu

i kod urtikarije izazvane hladnoćom, kasnom urtikarijom na pritisak, dermatografizma, hronične spontane urtikarije. (15)

Kortikosteroidi

Upotreba kortikosteroida je našla mesto u lečenju hronične urtikarije. Ali u lečenju hronične urtikarije ne preporučuje se dugotrajna upotreba ovih lekova od strane nespecijalista. Za akutnu urtikariju i egzacerbaciju hronične urtikarije preporučuje se kratkotrajna upotreba kortikosteroida. Na ovakav tretman odgovara oko 50% pacijenata. (2)

Ciklosporin A

Ciklosporin A ima srednje izražen efekat na sperčavanje oslobađanja histamina iz mast ćelija iz kože a takođe sprečava oslobađanje histamina iz bazofila. Efikasnost ovog leka u kombinaciji sa antihistaminicima je pokazana u više studija. Ipak ovaj lek se ne može smatrati delom rutinske terapije zbog uskog terapijskog opsega i čestih neželjenih efekata. Takođe i cena lečenja je visoka. Uzimajući prednosti i mane u obzir, svoje mesto u terapiji je našao kod lečenja pacijenata sa teškim formama bolesti koji ne odgovaraju na bilo koju dozu antihistaminika. (6, 5)

Omalizumab

Monoklonsko antitelo protiv IgE omalizumab je pokazalo značajan pozitivan terapijski efekat kod pacijenata sa hroničnom urtikarijom. Tako je pozitivan efekat nađen kod pacijenata sa holinergijskom, urtikarijom izazvanu hladnoćom, urtikariju izazvanu sunčevom svetlošću, hronične

spontane urtikarije, hronične autoimunske urtikarije (9), kod hronične urtikarije sa prisustvom IgE antitela na tireoperoksidazu (12). Ipak za sada su ovo male serije pacijenata, ali rezultati su ohrabrujući (8). Naravno veće, placebo kontrolisane studije su nepophodne da bi se ovaj efekat potvrdio.

Ostali lekovi

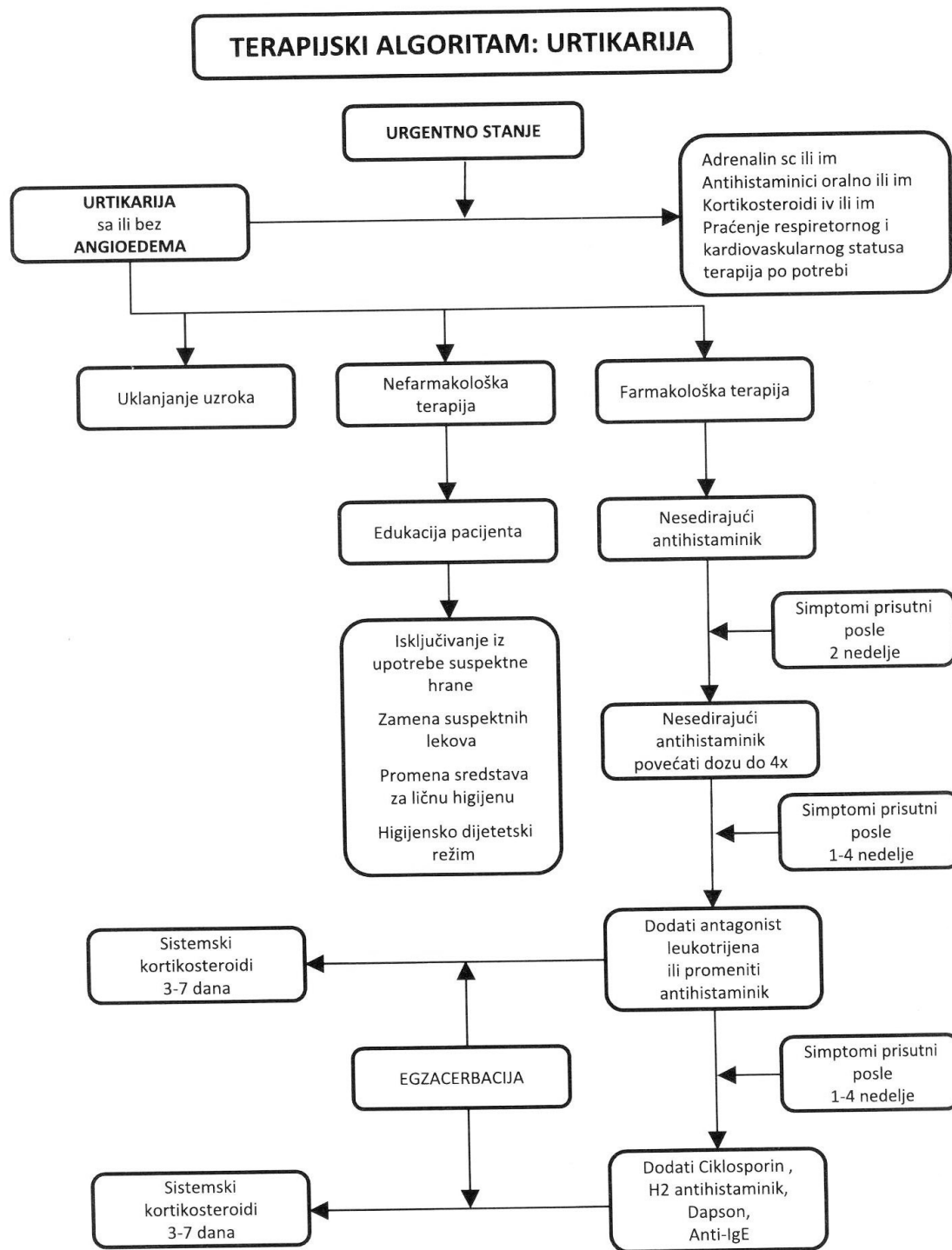
Postoje i iskustva sa Dapsonom u primeni kod pacijenata sa hroničnom spontanom urtikarijom. Rezultati su povizivni, ali je potrebno još studija. (7)

Potoje pojedinačni slučajevi koji su uspešno tretirani intravenskim imunoglobulinima (hronična spontana urtikarija) (14) ili anti TNF terapijom (odložena urtikarija na pritisak). Ovakvi modusi tretmana su rezervisani samo za dobro definisane slučajeve u specijalizovanim institucijama.

Pokušani je terapija kod rezistenstnih slučajeva hronične urtikarije i sa brojnim drugim lekovima: ketotifenom, hidroksihlorokinom, varfarinom, doksepinom, nifedipinom. Dokazi da ova terapija deluje za sada nisu dovoljni da bi bili preporučenu u terapijskom režimu pacijenata.

U razmatranju terapije hronične urtikarije treba imati na umu da težina simptoma kod istog pacijent može da fluktuiru, a takođe i da je spontana remisija moguća, pa je svaka 3 do 6 meseci potrebno reevaluirati terapiju i potrebu za alternativnim tretmanima. Kao pokušaj sumiranja dosadašnjih znanja proistekao je algoritam preporučen od EAACI/GA2LEN/EDF/ WAO (slika 1)

Slika 1: Terapijski algoritam urtikarije



Reference

1. Alexandroff AB, Harman KE. Urticaria: an evidence-based update. Conference report. *Br J Dermatol.* 2010; 163(2):275-8.
2. Asero R., and Tedeschi A. Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: a retrospective analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010; 20(5):386-90.
3. Augustin M., and Ehrle S. Safety and efficacy of desloratadine in chronic idiopathic urticaria in clinical practice: an observational study of 9246 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009 Mar;23(3):292-9.
4. Baiardini I., Pasquali M., Braido F., Fumagalli F., Guerra L., Compalati E., et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL) *Allergy* 2005; 60: 1073-1078.
5. Boubouka C.D., Charissi C., Kouimintzis D., Kalogeromitros D., Stavropoulos P.G., and Katsarou A. Treatment of autoimmune urticaria with low-dose cyclosporin A: A one-year follow-up. *Acta Derm Venereol.* 2011; 91(1):50-54.
6. Di Leo E., Nettis E., Aloia A.M., Moschetta M., Carbonara M., Dammacco F., and Vacca A. Cyclosporin-A efficacy in chronic idiopathic urticaria. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011; 24(1):195-200.
7. Engin B., and Ozdemir M. Prospective randomized non-blinded clinical trial on the use of dapsone plus antihistamine vs. antihistamine in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008 ;22(4):481-6.
8. Ferrer M., Gamboa P., Sanz M.L., Goikoetxea M.J., Cabrera-Freitag P., Javaloyes G., Berroa F., and Kaplan A.P. Omalizumab is effective in nonautoimmune urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 May;127(5):1300-2.
9. Kaplan AP, Joseph K., Maykut R.J., Geba G.P., and Zeldin R.K. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(3):569-73.
10. Kaplan A.P., Spector S.L., Meeves S., Liao Y., Varghese S.T., and Georges G. Once-daily fexofenadine treatment for chronic idiopathic urticaria: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005; 94(6):662-669.
11. Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, Zuberbier T, Maurer M. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. *Allergy.* 2010; 65(1):78-83.
12. Maurer M., Altrichter S., Bieber T., Biedermann T., Bräutigam M., Seyfried S., Brehler R., Grabbe J., Hunzelmann N., Jakob T., Jung A., Kleine-Tebbe J., Mempel M., Meurer M., Reich K., Ruëff F., Sengupta K., Sieder C., Simon J.C., Wedi B., Zuberbier T., Mahler V., and Staubach P. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128(1): 202-209
13. Maurer M., Weller K., Bindslev-Jensen C., Gimenez-Arnau A., Bousquet P. J., Bousquet J., Canonica G. W., Church M. K., Godse K.V., Grattan C. E. H., Greaves M. W., Hide M., Kalogeromitros D., Kaplan A. P., Saini S. S., Zhu X. J., and Zuberbier T. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. *Allergy* 2011; 66: 317-330.
14. Mitzel-Kaoukhov H., Staubach P., and Müller-Brenne T. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin treatment in therapy-resistant chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 104(3): 253-258
15. Nettis E., D'Erasmus M., Di Leo E., Calogiuri G., Montinaro V., Ferrannini A., and Vacca A. The Employment of Leukotriene Antagonists in Cutaneous Diseases Belonging to Allergological Field. *Mediators Inflamm.* 2010; vol 2010: Article ID 628171, 6 pages
16. Sagi L., Solomon M., Baum S., Lyakhovitsky A., Trau H., and Barzilai A. Evidence for methotrexate as a useful treatment for steroid-dependent chronic urticaria. *Acta Derm Venereol.* 2011 ; 91(3): 303-306
17. Shakouri A., Compalati E., Lang D.M., and Khan D.A. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in chronic urticaria: evidence-based analysis using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation system. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010; 10(4):362-9.

18. Staevska M, Popov T, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Popova D et al. *The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional dose in difficult-to-treat urticaria.* *J Allergy Clin Immunology* 2010; 125:676-682
19. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church M. K., Giménez-Arnau A., Grattan C. E. H., Kapp A., Merk H. F., Rogala B., Saini S., Sánchez-Borges M., Schmid-Grendelmeier P., Schünemann H., Staubach P, Vena G. A., Wedi B., and Maurer M. *EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria.* *Allergy* 2009; 64 (10): 1417–1426
20. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau AM, Grattan CE, Kapp A, Maurer M, Merk HF, Rogala B, Saini S, Sánchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Schünemann H, Staubach P, Vena GA, and Wedi B. *EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria.* *Allergy*. 2009; 64(10):1427-43.

Uputstvo našim saradnicima

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

Budući da prvenstveno odražava naučnu aktivnost članova Medicinskog fakulteta i širokog kruga njihovih saradnika i drugih naučnih radnika časopis “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 2cm (gornja i donja) odnosno 2,5cm (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 36.000 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 ispitati tačan naziv ustanove, zatim naslov rada, a ispod njega puno ime i prezime autora i saradnika (bez akademskih i drugih zvanja).

Tekst rada (posebno citate i imena autora) treba povezati sa literaturom odgovarajućim brojevima (10, (10), 10, [1 0]). Na posebnom listu na kraju rada treba ispisati literaturu na izvornom jeziku po abecednom redu.

Podaci o knjigama i monografijama treba da sadrže: prezime i početno slovo imena autora, naziv knjige, izdanje, izdavača, mesto izdavanja i godinu izdavanja. Ukoliko nije korišćen originalni izvor, u literaturi se navodi izvorno delo.

U podatke o radovima iz časopisa i zbornika treba uneti i prezime i početno slovo imena autora, skraćen (internacionalni) 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 disketi u nekom od poznatih formata (bmp, jpg, gif i sl.) ili na sjajnom papiru i treba da su jasne i pogodne za izradu klišeja, a tabele da su pregledne. Broj im treba svesti na neophodnu meru. Na njihovoj poleđini treba ispisati prezime i ime autora, naslov rada i njihov redni broj. U tekstu rada treba označiti mesto slike, crteža i tabele (bez ostavljanja praznog prostora), a na posebnom listu treba ispisati i tekstove koji dolaze iznad ili ispod njih, na srpskom i na engleskom jeziku.

Rad treba dostaviti odštampan na papiru i snimljen na 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
Prof. dr Đorđe Radak

Instructions for our contributors

Medical Investigations ("Medicinska istraživanja") is the scientific journal of the School of Medicine, University of Belgrade. The journal is published in volumes (numbers) three times a year. The volumes contain original articles and general surveys submitted upon the demand of the Editorial staff, as well as the original articles selected by the Editorial board that have previously appeared at regular annual symposiums of the School of Medicine, "Aims and innovations in Medicine", organized for the 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 36000 characters). It should be neatly typed in one of the text processors (Word or Windows, Word Perfect for Windows, or similar). Margins should be 2cm (upper and lower), 2.5cm (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, then the title of the article, under the title the author's full name and surname, as well as the names of the associates, (without academic or other titles).

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

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

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

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

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

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

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

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

The manuscripts will not be returned.

EDITOR IN CHIEF
Prof. dr Đorđe Radak

Glavni i odgovorni urednik:
Prof. dr ĐORĐE RADAČ

Urednik - editor:
Doc. dr ALEKSANDAR LJUBIĆ

Sekretar - Secretary:
Prof. dr ZVEZDANA KOJIĆ

Tehnički sekretar:
MILANKA ĆIRIĆ

Izdavač i vlasnik:
MEDICINSKI FAKULTET UNIVERZITETA U BEOGRADU

Uredništvo i administracija:
11105 Beograd, Dr Subotića br. 8, soba 313

Realizacija:
“Gemp”, Beograd

Tiraž:
1000 primeraka