

Časopis Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu



Medicinska istraživanja

Uređivački odbor – Editorial board

glavni i odgovorni urednik – editor-in-chief

Akademik Đorđe Radak, redovni član SANU

sekretar – secretary

Prof. dr Zvezdana Kojić

Članovi – Members:

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

Članovi Odbora iz inostranstva:

Members of the board from foreign countries:

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

tehnički sekretar

Dr Viktorija Popović

MEDICINSKA ISTRAŽIVANJA

– 46. SIMPOZIJUM STREMLJENJA I NOVINE U MEDICINI

11 - 15. decembar 2017. godine, svečana sala Dekanata Medicinskog fakulteta

ORGANIZACIONI ODBOR

Prof. dr Đuro Macut, predsednik

Prof. dr Miloš Bjelović

Prof. dr Zoran Džamić

Prof. dr Kristina Gopčević

Prof. dr Dragana Matanović

Prof. dr Predrag Minić

Prof. dr Tatjana Radosavljević

Prof. dr Jelena Sopta

Prof. dr Olivera Stanojlović

Tehnički sekretar

Dr Viktorija Popović

SADRŽAJ

MINI SIMPOZIJUM GINEKOLOGIJA I AKUŠERSTVO: SAVREMENE TENDENCIJE U DIJAGNOSTICI I LEČENJU.....1

DIJAGNOSTIKA I TERAPIJA GESTACIJSKIH
TROFOBLASTNIH BOLESTI1
S. Kadija

ETIOLOŠKI FAKTORI REKURENTNIH
SPONTANIH POBAČAJA.....1
M. Petronijević

FETALNO PROGRAMIRANJE U PERINATOLOGIJI2
M. Gojnić Dugalić

SAVREMENI TRENDOVI U PRENATALNOJ
DIJAGNOSTICI UROĐENIH MANA FETALNOG SRCA2
S. Vrznić Petronijević

NOVI TRENDOVI U LEČENJU GINEKOLOŠKO
ONKOLOŠKOG PACIJENTA.....3
K. Jeremić

ASPEKT DIJAGNOSTIKE I LEČENJA EKTOPIČNE
TRUDNOĆE - SAVREMENO VIĐENJE3
M. Dokić

SAVREMENA DIJAGNOSTIKA U GINEKOLOŠKOJ
ONKOLOGIJI4
I. Likić Ladević

ASISTIRANA REPRODUKCIJA KOD ŽENA SA LOŠIM
TERAPIJSKIM ODGOVOROM – NOVE STRATEGIJE.....4
J. Stojnić

MINI SIMPOZIJUM PROSLAVA 70 GODINA INSTITUTA I KATEDRE ZA EPIDEMIOLOGIJU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU6

NOVI TRENDOVI U EPIDEMIOLOGIJI DIJABETESA6
J. Maksimović

AUTIZAM I MMR VAKCINA?6
N. Maksimović

NOVI TRENDOVI U EPIDEMIOLOGIJI OSTEOPOROZE...6
A. Grgurević

NOVI TRENDOVI U EPIDEMIOLOGIJI
KARDIOVASKULARNIH BOLESTI7
I. Vujčić

METODOLOŠKI PRISTUP EPIDEMIOLOŠKIM
ISTRAŽIVANJIMA PARKINSONOVE BOLESTI7
T. Gazibara

MINI SIMPOZIJUM AKTUELNOSTI U PREVENCIJI I LEČENJU ČESTIH BOLESTI U STARIH8

SLABOST (*FRAILTY*) – NOVI GERIJATRIJSKI SINDROM?..8
D. P. Milošević, N. Despotović, G. Mihajlović, P. Erceg

SKRINING KOLOREKTALNOG KARCINOMA U STARIH...8
P. Svorčan

SUBKLINIČKA HIPOTIREOZA U STARIH
- DA LI JE TREBA LEČITI?8
T. Beljić Živković

IZAZOVI ANTITROMBOTSKE TERAPIJE
U GERIJATRIJSKOJ PRAKSI.....9
N. Despotović

NOVE PREPORUKE ZA LEČENJE ARTERIJSKE
HIPERTENZIJE U STARIH9
P. Erceg, N. Despotović, G. Mihajlović, D. P. Milošević

MINI SIMPOZIJUM OSVRT NA NAUČNI OPUS PROFESORA VLADISLAVA VARAGIĆA - SAVREMENA ISTRAŽIVANJA10

DELO PROFESORA VLADISLAVA VARAGIĆA U
SVETLU SAVREMENIH NAUČNIH ISTRAŽIVANJA10
Z. Todorović, S. Trailović

DEJSTVO LEKOVA U ISHEMIJSKO-REPERFUZIJSKOM
OŠTEČENJU BUBREGA.....10
Z. Todorović

ANTINEMATODNI LEKOVI: MEHANIZAM DEJSTVA
I TOKSIČNOSTI.....11
S. Trailović

ULOGA LEKOVA U REGULACIJI VASKULARNOG
TONUSA11
Lj. Gojković Bukarica

DA LI NANONOSAČI LEKOVA SMANJUJU
KARDIOTOKSIČNOST DOKSORUBICINA?12
N. Japundžić Žigon

ULOGA KATEHOLAMINA U ODGOVORU NA
STRESORE RAZLIČITE PRIRODE12
J. Đorđević

MINI SIMPOZIJUM SAVREMENI PRINCIPI PEDIJATRIJSKE ONKOLOGIJE14

NOVINE U KLASIFIKACIJI SVETSKE ZDRAVSTVENE
ORGANIZACIJE TUMORA MOZGA DECE14
E. Manojlović Gačić

EPIDEMIOLOGIJA MALIGNIH TUMORA
DEČJEG UZRASTA14
T. Pekmezović

SAVREMENA HIRURGIJA TUMORA MOZGA DECE15
D. Grujičić

PEDIJATRIJSKO RADIOTERAPIJSKO ODELJENJE
- PREPORUKE ZA OPTIMALNU INFRASTRUKTURU
I KADAR15
M. Nikitović

RADIOTERAPIJSKO LEČENJE MALIGNIH TUMORA
DECE U INSTITUTU ZA ONKOLOGIJU
I RADIOLOGIJU SRBIJE15
J. Bokun

FOKUS NA NOVE STRATEGIJE LEČENJA
HEMATOLOŠKIH MALIGNITETA DECE16
L. Krivokapić Dokmanović

TRANSPLANTACIJA KOD SOLIDNIH TUMORA DECE ...16
D. Vujić

MINI SIMPOZIJUM PROSLAVA 70 GODINA INSTITUTA ZA PATOLOŠKU FIZIOLOGIJU „LJUBODRAG BUBA MIHAILOVIĆ“ MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU17

ULOGA NEUROENDOKRINO-INFLAMATORNE
OSOVINE U PATOGENEZI NEALKOHOLNE MASNE
BOLESTI JETRE17
T. Radosavljević

EKSPERIMENTALNI MODEL PERITONEUMSKE
DIJALIZE18
*S. Žunić, N. Jovanović, S. Krstić, J. Trbojević Stanković, Ž. Laušević,
M. Obradović, D. Trpinac, B. Stojimirović*

ANTIPILEPTIČKO DEJSTVO MAGNEZIJUMA NA ČELIJSKOM MODELU NESINAPTIČKE EPILEPTIFORMNE AKTIVNOSTI	18
<i>M. Stanojević, S. Lopičić, S. Spasić, V. Nedeljkov, M. Prostran</i>	
SREDINSKE EKSCITATORNE AMINOKISELINE I NEURODEGENERATIVNE BOLESTI	19
<i>S. Lopičić, S. Spasić, M. Stanojević, V. Nedeljkov, M. Prostran</i>	
ELEKTROFIZIOLOŠKA ISPITIVANJA TRANSPORTNIH PROCESA U PROKSIMALNIM TUBULSKIM ČELIJAMA BUBREGA	20
<i>J. Nešović Ostojić, S. Kovačević, D. Čemerikić</i>	

MINI SIMPOZIJUM

SAVREMENA DIJAGNOSTIKA I LEČENJE UZNAPREDOVALOG NEMIKROCELULARNOG KARCINOMA PLUĆA	21
PATOHIŠTOLOŠKA DIJAGNOSTIKA NEMIKROCELULARNOG KARCINOMA PLUĆA	
<i>J. Stojišić</i>	
HEMOTERAPIJA NEMIKROCELULARNOG KARCINOMA PLUĆA	
<i>A. Blanka Protić, T. Adžić Vukičević</i>	
MOLEKULARNA I IMUNOTERAPIJA NEMIKROCELULARNOG KARCINOMA PLUĆA	
<i>T. Adžić Vukičević</i>	
PALIJATIVNO ZBRINJAVANJE BOLESNIKA SA UZNAPREDOVALIM NEMIKROCELULARNIM KARCINOMOM PLUĆA	
<i>D. Marić</i>	

MINI SIMPOZIJUM

NOVIJI DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI TRENDOMI U GLOMERULARNIM BOLESTIMA. . .	23
PATOHIŠTOLOŠKI PREDIKTORI PROGRESIJE PRIMARNIH GLOMERULARNIH BOLESTI	
<i>G. Basta Jovanović</i>	
PRIMARNI MEMBRANOZNI GLOMERULONEFRITIS	
<i>R. Naumović</i>	
BIOPSIJSKI NALAZI KOD PEDIJATRIJSKIH BOLESNIKA SA SUMNJOM NA BOLEST GLOMERULA - TRIDESETOGODIŠNJE ISKUSTVO JEDNOG CENTRA . . .	
<i>N. Stajić, G. Basta Jovanović, J. Lipkovski Marković, J. Putnik, S. Radojević Škodrić, A. Paripović, R. Bogdanović</i>	
PATOHIŠTOLOŠKA DIJAGNOZA RENALNIH LEZIJA KOD PARAPROTEINEMIJA	
<i>Lj. Bogdanović</i>	
PARAPROTEINEMIJE - ULOGA NEFROLOGA U DIJAGNOSTICI I LEČENJU	
<i>S. Simić Ogrizović</i>	
MULTIPLI MIJELOM I DRUGE IMUNOPROLIFERATIVNE BOLESTI: SAVREMENI DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI STANDARDI	
<i>J. Bila</i>	

MINI SIMPOZIJUM

SLUČAJNO OTKRIVENE TUMORSKE PROMENE - ŠTA DALJE?	27
SOLITARNI PLUĆNI NODUS - DIJAGNOSTIČKA DILEMA KOD SLUČAJNO DETEKTOVANIH PROMENA	
<i>R. Stević, N. Čolić</i>	
SLUČAJNO OTKRIVENE LEZIJE U JETRI - DALJA DIJAGNOSTIČKA EVALUACIJA	
<i>D. Mašulović, A. Filipović, M. Zakošek, D. Bulatović</i>	
INCIDENTALOMI NADBUBREGA - SAVREMENA RADIOLOŠKA EVALUACIJA	
<i>A. Đurić Stefanović</i>	
SAVREMENI STAVOVI U KARAKTERIZACIJI SLUČAJNO OTKRIVENIH FOKALNIH LEZIJA BUBREGA	
<i>B. Marković Vasiljković</i>	
PANKREASNE PROMENE KAO UZGREDAN NALAZ - ŠTA SA NJIMA?	
<i>A. Ivanović</i>	

MINI SIMPOZIJUM

IZAZOVI U DIJAGNOSTICI I LEČENJU INFLAMATORNIH BOLESTI CREVA	30
ULOGA BIOMARKERA U DIJAGNOSTICI I LEČENJU INFLAMATORNIH BOLESTI CREVA	
<i>D. Mijač, S. Đuranović, D. Bojić, D. Čulafić, D. Popović, M. Krstić, G. Janković, V. Pravica, M. Marković</i>	
PROCENA AKTIVNOSTI INFLAMATORNIH BOLESTI CREVA	
<i>S. Đuranović</i>	
TERAPIJSKI CILJEVI I STRATEGIJA U LEČENJU INFLAMATORNIH BOLESTI CREVA	
<i>M. Protić Nedeljković</i>	
SPECIJALNE SITUACIJE U LEČENJU PACIJENATA SA INFLAMATORNIM BOLESTIMA CREVA - TRUDNOĆA I MALIGNITETI	
<i>A. Sokić Milutinović</i>	
OPORTUNISTIČKE INFEKCIJE I VAKINACIJA - ULOGA INFEKTOLOGA U LEČENJU PACIJENATA SA INFLAMATORNIM BOLESTIMA CREVA	
<i>G. Stevanović</i>	

MINI SIMPOZIJUM

SAVREMENI PRISTUP BOLESNICIMA SA SINDROMOM IRITABILNOG KOLONA	33
PATOFIŠIOLOŠKI MEHANIZMI U NASTANKU SINDROMA IRITABILNOG KOLONA - OD ULOGE MOZGA DO GENETIKE	
<i>B. Filipović</i>	
CREVNA MIKROBIOTA I SINDROM IRITABILNOG KOLONA	
<i>M. Rajlić Stojanović</i>	
NOVINE U DIJAGNOSTICI SINDROMA IRITABILNOG KOLONA	
<i>S. Đuranović</i>	
DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA SINDROMA IRITABILNOG KOLONA	
<i>D. Popović</i>	
SAVREMENA TERAPIJA SINDROMA IRITABILNOG KOLONA	
<i>S. Lukić</i>	

MINI SIMPOZIJUM

CIROZA JETRE KAO SISTEMSKA BOLEST	36
CIROZA JETRE - DEFINICIJA, DIJAGNOZA I KLINIČKE KARAKTERISTIKE	
<i>R. Ješić Vukičević</i>	
KOMPLIKACIJE CIROZE JETRE NA DIGESTIVNOM TRAKTU	
<i>T. Milosavljević</i>	
HEPATORENALNI SINDROM - DIJAGNOZA I LEČENJE . . .	
<i>M. Laušević, M. Kravljača, V. Brković, M. Milinković, R. Naumović</i>	
HEPATOPULMONALNI SINDROM - ŠTA ZNAMO, A ŠTA BI ŽELELI DA ZNAMO	
<i>V. Žugić</i>	
CIROTIČNA KARDIOMIOPATIJA - UTICAJ NA LEČENJE I PREŽIVLJAVANJE	
<i>S. Pavlović</i>	
MONITORING I LEČENJE POREMEĆAJA KOAGULACIJE U CIROZI JETRE	
<i>D. Antić</i>	
METABOLIZAM KOSTI U CIROZI JETRE	
<i>M. Šumarac Dumanović</i>	
UTICAJ BAKTERIJSKIH INFEKCIJA NA TOK I ISHOD LEČENJA PACIJENATA SA CIROZOM JETRE - PROFILAKSA I LEČENJE	
<i>T. Alempijević</i>	

MINI SIMPOZIJUM GINEKOLOGIJA I AKUŠERSTVO: SAVREMENE TENDENCIJE U DIJAGNOSTICI I LEČENJU

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

DIJAGNOSTIKA I TERAPIJA GESTACIJSKIH TROFOBLASTNIH BOLESTI

S. Kadija

Gestacijske trofoblastne bolesti (GTB) su kompletna i parcijalna hidatiformna mola (premaligne lezije), kao i invazivna mola, horiokarcinom, trofoblastni tumor placentalnog ležišta i epiteloidni trofoblastni tumor (maligna oboljenja). Osnovne osobine ovih oboljenja su invazivnost, dobra vaskularizacija, sposobnost metastaziranja, relapsiranje i hemiosenzitivnost. Dijagnostika GTB se zasniva na kliničkoj slici, ultrasonografiji male karlice, laboratorijskom određivanju i praćenju nivoa β -hCG-a i histopatološkoj analizi tkiva dobijenog evakuacijom sporne trudnoće. Evaluacija postojanja udaljene bolesti obuhvata RTG, CT i NMR preglede odgovarajućih delova tela. Inicijalno lečenje grozdaste mole se zasniva na uklanjanju molarnog tkiva sukcionom kiretažom što omogućava očuvanje fertilitnosti. U odabranim slučajevima može se razmotriti histerektomija (obilna, po život opasna uterusna hemoragija ili kod pacijentkinja koje su završile reprodukciju). Nakon evakuacione kiretaže tretman mole podrazumeva praćenje vrednosti β -hCG-a u serumu i u urinu tačno utvrđenom dinamikom u cilju pravovremene detekcije peristentne bolesti ili maligne alteracije kada se lečenje nastavlja hemioterapijski. Lečenje malignih formi GTB zavisi od starosti pacijentkinje i reproduktivne anamneze. Ukoliko se radi o pacijentkinjama zrelijeg životnog doba koje su ispunile reproduktivnu funkciju, može se razmotriti histerektomija kao inicijalna terapija, ali histerektomija nije ni u kom slučaju nije neophodno za lečenje jer osnovu lečenja čini hemioterapija. Kada je indikovana hemioterapija, treba odrediti rizik za razvoj rezistencije na monohemioterapiju primenom FIGO scoring sistema za koji je potrebno sprovesti i odgovarajuće imidžing ispitivanje (RTG pluća, CT pluća kada su metastaze vidljive na RTG-u, MR mozga i CT abdomena i karlice). U zavisnosti od rizika za razvoj rezistencije na hemioterapijska sredstva, GTB se mogu lečiti monohemioterapijskim ili polihemioterapijskim protokolima. Opšti princip je primena najmanje toksičnog leka u prvoj HT liniji. Kod pacijentkinja koje imaju bolest

visokog rizika za razvoj rezistencije, treba u startu primeniti neki od multiagensnih režima (EMA, EMA-CO, MFA, EMA-EP).

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

ETIOLOŠKI FAKTORI REKURENTNIH SPONTANIH POBAČAJA

M. Petronijević

Spontani pobačaj se definiše kao gubitak trudnoće pre 20. nedelje gestacije, a rekurentni spontani pobačaj kao tri ili više pobačaja. 12-15% svih trudnoća se završi spontanim pobačajem, od čega su 30-45% biohemijske trudnoće. Nekada se smatralo da je rizik od ponovnog pobačaja posle tri uzastopna 73-84% (kalkulacije iz 30-ih godina). Realni rizik kod žena koje nisu imale porođaj u terminu kreće se oko 40-45%, a kod onih koje su imale terminski porođaj oko 30%. Etiološki faktori rekurentnih spontanih pobačaja mogu se podeliti na: genetske, anatomske, imunološke, endokrine, trombofilije, infekcije i faktore okruženja (uticaj sredine).

Genetski faktori: parentalne hromozomske abnormalnosti, starenje i aneuploidija gameta. Savetuje se kariotipizacija abortnog materijala, PGD skrining na aneuloidije, jer je većina pobačaja hromozomski abnormalna (u prvom trimestru 50%, u drugom trimestru 20% i oko 3% kod mrtvorodne dece). Većina hromozomskih abnormalnosti su numeričke (aneuploidije ili poliploidije), ostalih 10% strukturne ili mozaicizam. Kod 4-8% svih parova sa rekurentnim pobačajima jedan od roditelja ima strukturnu abnormalnost (translokaciju, inverziju ili mozaicizam polnih hromozoma).

Anatomske uzroci: kongenitalne malformacije uterusa, miomi, intrauterusne adhezije.

Imunološki faktori: autoimuni (lupus antikoagulans, antikardiolipinska antitela, antitela prema α_2 glikoproteinu, antifosfolipidni sindrom, urođene trombofilije, i aloimuni, NK ćelije.

Endokrini faktori: hipotireoidizam, dijabetes, PCOS, defekt lutealne faze.

Infekcije: mikopazme, ureaplazme, hlamidija, bakterijska vaginoza.

Faktori okruženja: duvan, alkohol, kofein, gojaznost, izloženost toksičnim supstancama na radnom mestu.

Kao posebnu grupu treba izdvojiti rekurentne spontane pobačaje neutvrđene etiologije.

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

FETALNO PROGRAMIRANJE U PERINATOLOGIJI

M. Gojnić Dugalić

Mehanizam prilagođavanja, epigenetika i međugeneracijsko prenošenje, potvrđeni su epidemiološkim studijama. Efekti intrauterine sredine utiču na događaje posle začeća, ali i na događaje u kasnijem životu. Značaj transgeneracijskog efekta ogleda se kao integralni deo razvoja i programiranja. Uslovljen je evolutivnim mehanizmom adaptacije vrste na novu sredinu. Posmatrana generacija (F3) porodak je reproduktivnih ćelija roditelja (F1) koje su se razvijale i menjale u intrauterinim uslovima baka sada posmatrane populacije (Fo). Tako se prenose „impulsi“. Fetalno programiranje nastaje: a) Transmisijom alteracijom epigenoma (somatska i germinativna ćelija, odvija se mitohondrijama kao komponentama ooplazme, kao i u b) suboptimalnoj sredini uterusa. Prilagođavanje fetusa, ostvaruje se 1. promenom broja ćelija, 2. klonalnom selekcijom određenih tipova ćelija, 3. metaboličkom diferencijacijom, 4. genskom ekspresijom. „OBRAZAC DNK metilacije“ uspostavljen je u toku embriogeneze i fetalnog razvoja. Davanjem folata majci (odgovornog za metilaciju proteina i metaboličke procese) utičemo na formiranje „Metil Grupa“. Tako se sprovodi prevencija gojaznosti, insulinske rezistencije i dijabetesa. Epigenetska povezanost, se može dokazati u epidemiološkim studijama. Holandska glad, ukazala je na „signalne puteve Leptina“. Promene usled gladi, osovine hipotalamus-hipofiza-adrenalna žlezda, uz placentu kao medijator između majke i fetusa. Histološki glad dovodi na placenti do nitracije placentalnih proteina, metilacije gena, smanjene aktivnosti transportera nutrijenata (promenom 11beta HSD2 hidroksisteroid dehidrogenaze). Helsinki studija, potvrđuje sklonost koronarnoj bolesti. Obdukcijom i genskom analizom 476 starijih ljudi oba pola, rođenih kao deca sa IUGR, nađeni su Geni vazani za nastanak Gestacionog dijabetesa (pro 12 polimorfizam PPAR-Y gena, koji utiče na nastanak GDM).

Fetus poseduje moć „prilagođavanja“. U nutritivnim deficitima, stresu, fetus se prilagođava centralizacijom krvotoka (ka mozgu, jetri, srcu, pankreasu). Posledica toga je u neonatusu manji broj ćelija bubrega (sklonost hipertenziji), manji broj ćelija mišića (sklonost nagomilavanju masnog tkiva ukoliko nakon rođenja dobijaju veću telesnu masu).

Prilagođavanje fetusa, ide ne samo centralizacijom krvotoka, već i aktiviranjem hipotalamo-hipofizne osovine

fetusa, koja povećava sekreciju i osetljivost na hormone rasta (insulin i insulinu slični faktori rasta).

U prilagođavanju i programiranju fetusa, nastaje „Razvojna plastičnost“. Razvojna plastičnost je fenomen, gde genotip odgovara različitim fiziološkim i morfološkim promenama, na različite nadražaje tokom razvika. Ali, i u ranom neonatalnom životu, restrukturiranje tkiva, kao i reprogramiranje endokrinih i metaboličkih osovina, dovodi do pojave obolenja. Interesanto je da se efekti fetalnog programiranja, mogu uočiti, i ako ne dođe do promene u telesnoj masi na rođenju, već proces na prvi mah, deluje manje upadljivo. Koegzistencija efekata hipertenzije i neprepoznatog gestacionog dijabetesa, daje adekvatnu telesnu masu, ali neće značiti da se aktivnosti navedenih patoloških kaskada neće potencijalno odražavati na život kasnije.

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

SAVREMENI TREND OVI U PRENATALNOJ DIJAGNOSTICI UROĐENIH MANA FETALNOG SRCA

S. Vrzić Petronijević

Urođene srčane mane su najčešće kongenitalne anomalije i u 30 - 50% slučajeva su vodeći uzrok smrti neonatusa. Većinu njih je moguće dijagnostikovati prenatalno, a sumnja se može postaviti već tokom preporučene rutinske evaluacije fetalne anatomije u drugom trimestru trudnoće.

S obzirom na činjenicu da se najveći broj srčanih mana javlja se u populaciji niskog rizika, postavljanje prenatalne dijagnoze u ovoj grupi trudnica isključivo zavisi od obučenosti onog ko izvodi ultrazvučni pregled da prepozna odstupanje od fiziološkog nalaza. Analiza nalaza 14500 fetalnih ehokardiografskih pregleda u tercijarnoj ustanovi u Beogradu u toku perioda od 25 godina pokazala je značaj ranog otkrivanja oboljenja srca ploda.

Fetalna ehokardiografija je pouzdana metoda u prenatalnoj dijagnostici i kvantifikaciji urođenih oboljenja srca. Najveći broj mana otkriva se kod fetusa čije su majke upućene u tercijarnu zdravstvenu ustanovu od strane nadležnog ginekologa zbog sumnje na strukturnu srčanu anomaliju, poremećaja ritma ili povećanog rizika na aneuploidije utvrđenog skriningom u I i II trimestru.

U cilju povećanja efikasnosti i postizanja boljih rezultata, skrining na urođene srčane mane bi trebalo sprovesti u određenoj starosti trudnoće. Preporučuje se da se prvi pregled srca ploda obavi između 18. i 24. nedelje, a naredni oko 30. nedelje gestacije.

Savremeni trendovi u prenatalnoj dijagnostici urođenih srčanih mana, pored sagledavanja structure fetalnog srca i fetalnog ritma, podrazumevaju merenje komplijanse

srčanog mišića radi procene postnatalnog ishoda, kao i uvođenje drugih skrining metoda već u prvom trimestru trudnoće.

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

NOVI TRENDovi U LEČENJU GINEKOLOŠKO ONKOLOŠKOG PACIJENTA

K. Jeremić

Broj obolelih od ginekoloških maligniteta je i dalje svake godine u porastu. Nepostojanje skiringa i neodgovarajuća primena skrininga u slučaju karcinoma grlića materice doprinose da se pacijenti, posebno oboleli od karcinoma jajnika ali i drugih ginekoloških maligniteta javljaju u kasnijim stadijumima bolesti sa značajno lošijom prognozom i većim morbiditetom i mortalitetom. Ipak u poslednje dve decenije postoji značajan statistički napredak u petogodišnjem preživljavanju kao i značajan napredak u očuvanju fertiliteta zahvaljujući napretku u terapiji, kako u hirurškoj tako i u hemioterapiji.

Savremeno lečenje podrazumeva hirurško lečenje, zračnu terapiju i brojne oblike hemioterapije, uključujući tu i biološku, target, genetsku i imunološku terapiju. Hirurgija ostaje kamen temeljac u lečenju obolelih od ginekoloških maligniteta uz primenu potpune citoredukcije u uznapredovalim stadijumima ili nasuprot primenu što konzervativnijeg hirurškog zahvata u slučajevima gde je to moguće a postoji i potreba za očuvanjem fertiliteta. Ipak uznapredovali stadijumi bolesti, posebno kod pacijentkinja obolelih od karcinoma jajnika gde postoji nemogućnost potpune citoredukcije, kao i česti slučajevi brojnih rekurentnih pojava bolesti doveli su i utiču na stalni razvoj različitih vidova hemioterapije. Hemioterapija se i dalje bazira na taksanu i platinu ali u kombinaciji sa brojnim drugim agensima. Uloga biološke terapije i target terapije VEGF već je postala standard u lečenju u razvijenim zemljama i daje svoje dobre rezultate za određene tipove maligniteta. U razvoju je i strategija razvoja aniangenetskih faktora (antitela i tirozin kinaza inhibitora) koji bi uticali na inhibiciju proangeogenetskih liganda i u kombinaciji sa postojećim hemioterapeutima dali još bolji odgovor. Razvoj imunoterapije razmatra upotrebu monoklonskih antitela koje kao target imaju citososkični T-limfocit pridruženi protein 4 (CTLA-4) i osovinu liganada programirane ćelijske smrti (PD-L1/PD-1). Danas se svakodnevno radi i na ispitivanju onkolitičkih virusa koji selektivno napadaju kancerske stem ćelije, od kojih se najviše ispituju vezikularni stomatitis virus, neki tipovi adenovirusa i virusi slični virusu malih boginja. Pojava PARP (poli adenozin difosfat riboza polimeraza) inhibitora već je dala rezulta-

te u terapiji održavanja bez bolesti. Olapararib je napravio veliku prekretnicu u lečenju i ima svoje značajna mesto u protokolu terapije, a neki drugi su u brojnim ispitivanjima i sa još potencijalno širim opsegom delovanja kao što je rukaparib.

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

ASPEKT DIJAGNOSTIKE I LEČENJA EKTUPIČNE TRUDNOĆE - SAVREMENO VIĐENJE

M. Dokić

Ektopična trudnoća (*graviditas extrauterina, ectopica*) se definiše kao trudnoća izvan šupljine materice. Najčešće mesto ektopične trudnoće su jajovodi, što čini 98,3% svih ektopičnih gestacija. U patogenezi ektopične trudnoće značajni su: snižena mioelektrična aktivnost jajovoda, salpingitis, stimulacija ovulacije, prostaglandini, faktori rasta. Loš kvalitet zametka, u smislu hromozomskih abnormalnosti, takođe pogoduje češćoj implantaciji u jajovod.

Dijagnoza

Klinička slika: Trijas simptoma karakterističan za ektopičnu trudnoću su bol (95%), amenoreja (75%) i vaginalno krvarenje (60%). Takođe se, kao simptomi ektopične trudnoće javljaju omaglice, vrtoglavica, simptomi karakteristična za trudnoću uopšte i nagon na stolicu.

Nivo β -hCG-a u serumu: U dijagnozi ektopične trudnoće važno je određivanje nivoa β -hCG-a. Vrednosti β -hCG-a u urednoj trudnoći udvostručuje se pravilno, svakih 48-72 sata, dok ne dostigne nivo od 10 000-20 000 IU/L (23). U nekim slučajevima, kao na primer kod tubarne trudnoće sa živim plodom (5-10% slučajeva), nivo β -hCG-a može biti uredan.

Ultrazvučna dijagnostika: Vizualizacija trudnoće, i materične i ektopične, se očekuje kada je nivo β -hCG-a iznad 2000 i.j./L.

Tretman ektopične trudnoće

Konzervativni tretman: ekspektativni (praćenje pada nivoa β -hCG-a i krvne slike); sistemska administracija Metotreksata, lokalna administracija Metotreksata

Operativno lečenje: Sistemska aplikacija Metotreksata (uspešna u oko 90% slučajeva)

Uslovi:

- Nivo β -hCG-a treba da bude manji od 6.000 IU/L
- embrion nema znakove vitalnosti - nema srčane aktivnosti
- ektopični gestacijski mešak je promera manjeg od 3-4 cm

Kontraindikacije za konzervativni tretman:

- Nalaz koji ukazuje na komplikovanu ektopičnu trudnoću (bol u trbuhu, nalaz slobodne tečnosti u trbuhu i maloj karlici)
- Laboratorijske analize koja ukazuju na hematološke, renalne i hepatičke disfunkcije
- Imunodeficientna stanja, aktivna plućna bolest, ulkusna bolest...
- Preosetljivost na metotreksat
- Heterotopična trudnoća (sa vitalnom trudnoćom u kavumu uterusa)
- Dojenje
- Nemogućnost medicinskog praćenja pacijentkinje tokom tretmana

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

SAVREMENA DIJAGNOSTIKA U GINEKOLOŠKOJ ONKOLOGIJI

I. Likić Ladević

Precizna i rana dijagnoza i adekvatno stadiranje su osnova uspešnog tretmana svake maligne bolesti. Značajnim napretcima u razumevanju etiologije kancera i prirodnog toka bolesti od prekancerozne lezije do kancera, stvoreni su i temelji za razvoj efikasnijih preventivnih mera kao i za implementaciju skrining programa. Razumevanje etiologije i prirodnog toka cervikalnog kancera, odnosno njegove veze sa infekcijom humanim papiloma virusom dovelo je do kreiranja HPV vakcine i ovom preventivnom merom se očekuje značajno smanjenje incidencije cervikalnog kancera.

Osnovu dijagnostike ginekoloških kancera predstavlja histopatološka verifikacija koja je lako izvodljiva za karcinom vulve, karcinom grlića i tela materice. Stadiranje bolesti je definisano, kao i hirurški pristup. Odlični rezultati tretmana su doveli i do standardizovanja poštenih hirurških procedura koje za cilj imaju očuvanje fertilne sposobnosti pacijentkinja. Za razliku od navedenih maligniteta, velik problem sa stanovišta dijagnostike, time i tretmana bolesti koja se dijagnostikuje u odmaklom stadijumu predstavlja karcinom jajnika. Ukoliko se na osnovu simptomatologije ili fizikalnog pregleda postavi sumnja na ovarijalni kancer, osnovu obrade pacijenta čini imidžing male karlice i abdomena (ultrazvuk, CT ili MR), kao i određivanje tumorskih markera, u prvom redu CA 125. Međutim, jedini pouzdan način dijagnostike karcinoma jajnika je hirurgija.

Molekularna dijagnostika sve snažnije utiče na različita polja onkologije, od dijagnoze, prognoze, predviđanja odgovora na određene terapije do monitoringa minimalne rezidualne bolesti. Suštinu predstavlja identifikacija, otkrivanje i merenje jednog ili više biomarkera specifičnih za

određeni malignitet, pri čemu ovi biomarkeri predstavljaju abnormalnosti u genetskim ili epigenetskim putevima koji kontrolišu ćelijsku proliferaciju, diferencijaciju ili ćelijsku smrt. Uzimajući u obzir heterogenost karcinoma jajnika, verovatnije je da će klinički značaj imati ne jedan, nego panel biomarkera.

Molekularna dijagnostika postaje važna i u proceni metabolizma leka u organizmu pacijenta, što ima značajnu ulogu u određivanju adekvatne doze leka. Na ovaj način, u kombinaciji sa biomarkerima kancera, lekari će biti u mogućnosti da za svakog pacijenta kreiraju najefikasniji, individualni terapijski pristup.

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

ASISTIRANA REPRODUKCIJA KOD ŽENA SA LOŠIM TERAPIJSKIM ODGOVOROM – NOVE STRATEGIJE

J. Stojnić

“*Poor responder*” označava termin u asistiranoj fertilizaciji (ESHRE, Bolonja kriterijumi, 2011) koji obuhvata žene sa ispunjena najmanje dva od tri kriterijuma i to smanjenim odgovorom na stimulaciju ovulacije u ART i one kod kojih su dobijeno 3 i manje oocita u postupku, odmaklo reproduktivno doba (iznad 40 godina starosti) i drugi riziko faktori (familijarna istorija rane menopauze, terapija sistemska gonadotoksinima, trauma, infekcije i operacije ovarijuma, genetski faktori, FMRX, pušenje, endometriozna) i abnormalni testovi ovarijalne rezerve (AFC manji od 5-7 folikula ili AMH 0.5-1.1 ng/ml). Populacija ovih žena je heterogena i različite reproduktivne starosti. Rizik za slabiji odgovor u postupcima IVF imaju žene sa sniženom ovarijalnom rezervom (DOR diminished ovarian reserve). Žene u srednjim tridesetim i ranim četrdesetim obuhvataju značajan deo infertilne populacije i procena ovarijalne rezerve može biti od pomoći u određivanju načina stimulacije i modaliteta terapije. Korelacija broja dobijenih oocita i uspešnog ishoda IVF nije najjasnija, ali prema pokazateljima za uspešan ishod je potrebno stimulacijom dobiti između 11-15 oocita. Ne postoji konsenzus oko “cut off” vrednosti najmanjeg broja oocita potrebnog za uspeh IVF. Najveći broj studija je pokazao značajan pad uspeha IVF ako se kao granicna vrednost uzme 3 oocita nakon maksimalne stimulacije. Tendencija poslednje decenije je predviđanje lošeg odgovora na stimulaciju i pre pokušaja stimulacije u IVF i identifikacija “*poor respondera*” i prilagođavanje protokola stimulacije ovulacije.

Ne postoji jedinstven i idealan protokol stimulacije ovulacije za “*poor respondera*” i rezultati IVF u ovoj grupi su i dalje nezadovoljavajući. Čitav niz dodataka i modifikacija protokola tj dodatak estradiola u lutealnoj fazi, doda-

tak transdermalnog testosterona, dodatak Hormona rasta (GH), dodatak DHEA, hCG, aspirina i niskomolekularnog heparina, rekombinovanog LH, dodatak koenzima Q10 su samo neki od upotrebljivanih modifikacija. Ne postoji konsenzus da li visokodozažni gonadotropin protokoli ili niskodozažni, kao ni koji GnRh analog. Najčešće su protokoli sa GnRh antagonistima, a sve češće se predlažu opcije i upotrebe inhibitora aromataze ili tamoksifena ili korifolitropina alfa za stimulaciju ovulacije ili modifikovani prirodni protokoli, IVM, krioprezervacija embriona i embriotransfer 2 tj. 3 dana a ne kultura blastociste.

Poslednjih godina imamo eksperimentalne pokušaje antiaging procedura kod ovarijuma, veoma invazivne, skupe, sa još nedefinisanim rezultatima. Obuhvataju parcijalnu ili totalnu ovariektomiju, zatim tretiranje faktorima rasta, sopstvenom plazmom, uz reimplantaciju ovarijalnog tkiva i pokušaj stimulacije nakon toga. Pored znatnog broja pokušaja modifikovanja stimulacije ovulacije i različitih dodataka, još uvek nemamo odgovor na rešavanje dileme "poor respondera" koji bi pokazao zadovoljavajuće rezultate kod ove veoma heterogene grupe.

MINI SIMPOZIJUM PROSLAVA 70 GODINA INSTITUTA I KATEDRE ZA EPIDEMIOLOGIJU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Institut za epidemiologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

NOVI TREND OVI U EPIDEMIOLOGIJI DIJABETESA

J. Maksimović

Svetska zdravstvena organizacija (SZO) procenjuje da je broj osoba sa dijabetesom širom sveta veći od 220 miliona, a očekuje se da će do 2035. godine biti preko 592 miliona. Dijabetes melitus tip 2 je najčešći oblik šećerne bolesti. U razvijenim zemljama dijabetes tip 2 se javlja kod oko 75% dijabetičara, a u zemljama u razvoju kod skoro 100% obolelih. Javlja se u starijih od 40 godina, pretežno gojaznih. Smatra se da je broj obolelih od dijabetesa tip 2 u porastu, tako da se može govoriti o pandemiji. U Americi, i to kod osoba starijih od 45 godina, prevalencija iznosi 15 – 41%, dok najnižu prevalenciju 1–2% imaju stanovnici Afrike i Kine. U Evropi, među osobama starijim od 40 godina, prevalencija za dijabetes tip 2 se kreće od 5% u Velikoj Britaniji do 13% u Španiji. U Srbiji bez Kosova i Metohije od dijabetesa boluje približno 710.000 osoba ili 12,4% odraslog stanovništva, a prevalencija iznosi 9,9%. Procenjuje se da je broj obolelih od dijabetesa tip 2 u većini zemalja u svetu veći od registrovanog, jer postoji ogroman broj osoba sa nedijagnostikovanim dijabetesom. Smatra se da na svakog registrovanog bolesnika dolazi još jedan nedijagnostikovan. U momentu postavljanja dijagnoze dijabetesa tip 2 svaka treća osoba ima neku od komplikacija dijabetesa, a posle 4 godine svaka druga. Prema rezultatima epidemioloških istraživanja, pored genetskih faktora, gojaznost i fizička neaktivnost imaju najviše značaja u nastanku dijabetesa tip 2. Promena životnih navika bi mogla da održavanjem normalne telesne mase i povećanjem fizičke aktivnosti doprinese prevenciji ove bolesti.

Institut za epidemiologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

AUTIZAM I MMR VAKCINA?

N. Maksimović

Autizam je kompleksan neurološki razvojni poremećaj sa širokim spektrom simptoma, među kojima se izdvajaju slaba ili nikakva socijalna interakcija i komunikacija i ograničeni i ponavljajući obrasci ponašanja, kao najznačaj-

niji simptomi za postavljanje dijagnoze. Prevalencija autizma je u stalnom porastu. Jedna od teorija koja već dugu niz godina budi pažnju javnosti je i teorija o mogućoj vezi između MMR vakcine i rizika za nastanak autizma. Prva studija koja je imala za cilj da ispita ovu povezanost, izvedena je još davne 1998. godine. Kako su rezultati ove studije govorili u prilog teorije da MMR vakcina povećava rizik za nastanak autizma, došlo je do pada obuhvata vakcinacije MMR vakcinom i do masovne pojave malih boginja i u onim zemljama gde su bile gotovo eliminisane. Ubrzo su usledile brojne studije koje su opovrgle svaku povezanost između MMR vakcine i rizika za nastanak autizma, među kojima je i sistematski pregled literature iz 2012. godine, koji je uključio 57 epidemioloških studija, sa 14.700.000 dece. I ako etiologija autizma nije sasvim razjašnjena, postoje snažni dokazi o prisustvu neurobiološke osnove sa značajnom genetskom komponentom kod obolelih. Prema najnovijim literaturnim podacima, morfološke promene mozga u uzrastu 6-12 meseci, dakle, pre dobijanja MMR vakcine, prethode kliničkom ispoljavanju autizma.

Institut za epidemiologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

NOVI TREND OVI U EPIDEMIOLOGIJI OSTEOPOROZE

A. Grgurević

Osteoporoza je bolest savremenog društva koja pogađa milione ljudi širom sveta. Procenjuje se da jedna trećina žena u postmenopauzi i jedan od pet muškaraca starosti preko 50 godina ima osteoporozu. Osteoporoza je udružena sa povećanim rizikom od fragilnih fraktura i predstavlja vodeći uzrok morbiditeta i funkcionalnog gubitka starijih osoba, a postoji i povećani rizik od smrtnog ishoda nakon preloma kuka. Uzimajući u obzir trend porasta učestalosti osteoporoze, medicinske, socijalne i ekonomske posledice ovog oboljenja, kao i činjenicu da su osteoporoza i osteoporotične frakture preventabilne akcenat treba staviti na prevenciju. Preventivne mere treba da budu usmerene ka svim starosnim dobima počev od intrauterinog perioda, preko detinjstava i adolescencije do najstarijeg doba. Cilj ovih mera je da se obezbedi adekvatna ishrana ploda i izbegnu štetni uticaji duvana i drugih faktora

rizika, zatim da se omogući adekvatna ishrana i fizička aktivnost u detinjstvu i pubertetu radi dostizanja većeg maksimuma koštane gustine. Posebnu pažnju treba usmeriti na otkrivanje osoba u visokom riziku za nastanak ove bolesti, identifikacijom poznatih faktora rizika i razvijati preventivne intervencije koje će biti bezbedne i efektivne u smanjenju rizika od fraktura. Faktori rizika kao što su uzrast, rasa, telesna težina, visina, fizička aktivnost, porodična i lična istorija fraktura, pušenje, korišćenje kortikosteroida i lekova za dijabetes) mogu poslužiti u računanju petogodišnjeg rizika za frakture kuka kod belih žena. S druge strane biomarkeri kao što su nizak nivo vitamina D, testosterona, povišeni cistatin C, proinflammatory citokini, osteoprotegerin, gonadni steroid-vezujući globulin su takođe nezavisni faktori rizika za frakture kuka. Ne treba zaboraviti da uticaji pojedinih faktora rizika zavise i od genetskog profila osoba. Budućnost uspešne prevencije leži kako u identifikaciji potencijalnih faktora rizika tako i u sagledavanju genetskih determinanti, da bi se osobama sa određenim rizičnim genotipovima pružio najoptimalniji tretman i najuspešnije prevenirala bolest.

Institut za epidemiologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

NOVI TRENDovi U EPIDEMIOLOGIJI KARDIOVASKULARNIH BOLESTI

I. Vujčić

Kardiovaskularne bolesti (KVB) su vodeći uzroci obolevanja i umiranja širom sveta. Procenjuje se da je u svetu 2015. godine registrovano 422,7 miliona prevalentnih slučajeva i 17,92 miliona smrtnih ishoda usled KVB što predstavlja jednu trećinu svih smrtnih ishoda. Najniže vrednosti standardizovane prevalencije KVB (<5.000 slučajeva na 100.000 stanovnika) u 2015. godini zapažene su u Singapuru, Japanu, južnoj Koreji, Čileu, Argentini, Urugvaju, Kanadi, Australiji, Novom Zelandu, Irskoj, Kipru, Malti, Italiji, Grčkoj i Izraelu, dok se najviše vrednosti standardizovane prevalencije (>9.000 slučajeva na 100.000 stanovnika) uočavaju u zemljama zapadne Afrike, Maroku, Iranu, Omanu, Zambiji, Mozambiku i Madagaskaru. U periodu od 1990. do 2015. godine uzrasno specifične stope mortaliteta od KVB su opale u svim visoko razvijenim i nekim srednje razvijenim zemljama sveta. Međutim, poslednjih godina se u visoko razvijenim zemljama uočava stagnacija u trendu umiranja što ukazuje na neophodnost prevencije i lečenja KVB u svim regionima sveta. Značajne promene u trendu stopa mortaliteta nisu uočene u većini zemalja subsaharske Afrike, Okeanije i jugoistočne Azije kao i u Pakistanu, Avganistanu, Kirgistanu i Mongoliji, dok se u Bangladešu u i Filipinima čak uočava značajan porast umiranja. Na ovakav trend u svetu najviše utiče distribucija faktora rizika i mogućnost njihove prevencije u poje-

dinim zemljama, kao i dostupnost lečenja. Prevencija KVB se definiše kao organizovani skup aktivnosti čiji je cilj eliminacija ili smanjenje učestalosti KVB kao i nesposobnosti nastale usled njihovog prisustva. Prevencija je veoma važna jer se više od 80% celokupnog mortaliteta od KVB može prevenirati adekvatnim promenama u načinu života (pušenje, nepravilna ishrana, fizička neaktivnost).

Institut za epidemiologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

METODOLOŠKI PRISTUP EPIDEMIOLOŠKIM ISTRAŽIVANJIMA PARKINSONOVE BOLESTI

T. Gazibara

Parkinsonova bolest (PB) je hronično degenerativno oboljenje centralnog nervnog sistema, koje nastaje usled propadanja neurona pojedinih delova mozga sa posledičnim nestajanjem neurotransmitera dopamina. Osobe sa PB su u većem riziku da dožive pad. Povrede u vezi sa padovima i njihove komplikacije predstavljaju vodeći uzrok onesposobljenosti u PB. Poslednjih godina primećeni su efekti poboljšanja PB usled stimulacije dubokih moždanih struktura. Takođe, usled tehnološkog razvoja, najnoviji elektronski merači, beleže fiziološke signale u vezi sa motornim i nemotornim aspektima ove bolesti. Međutim, većina stručnjaka smatra da su strategije koje utiču na povećanje kapaciteta obolelog da bude samostalan, kao i da samostalno procenjuje potencijalne sredinske faktore rizika za pad, ključne u obezbeđivanju optimalog funkcionisanja osoba sa PB. Stoga je sprovedena hibridna studija - kombinacija studije preseka, prospektivne kohortne studije i ugnježdene studije slučajeva i kontrola - kako bi se procenila učestalost padova, faktora rizika i procenili ishodi padova kod osoba sa PB. Studija je započela 2011. godine i trajala do 2013. godine. Obuhvatila je 300 osoba sa PB lečenim na Klinici za neurologiju Kliničkog Centra Srbije. Podaci su prikupljeni putem baterije upitnika. Učestalost padova na početku studije je bila viša (60%) u poređenju sa kohortom za praćenje (30,8%). Zapaženi faktori rizika za padove na početku studije su bili viši nivo onesposobljenosti, dok je bavljenje sportom pre početka bolesti bio protektivni faktor za nastanak padova. Nakon godinu dana praćenja primećeno je da su pojedini domeni kvaliteta života povezanog sa zdravljem bili nezavisni prediktori padova i ponovnih padova kod osoba sa PB. Najčešći ishod pada je bila kontuzija mekih tkiva dok je najređa fraktura. Ovi rezultati mogu poslužiti za kreiranje programa za rehabilitaciju osoba sa PB, sa posebnim osvrtom na prevenciju padova. Domeni upitnika za procenu kvaliteta života mogu poslužiti kao potencijalni marker za identifikovanje osoba sklonih padovima.

MINI SIMPOZIJUM AKTUELNOSTI U PREVENCIJI I LEČENJU ČESTIH BOLESTI U STARIH

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Kliničko odeljenje za gerijatriju, Klinika za interne bolesti KBC
„Zvezdara“, Beograd

SLABOST (*FRAILTY*) – NOVI GERIJATRIJSKI SINDROM?

D. P. Milošević, N. Despotović, G. Mihajlović, P. Erceg

Slabost (eng. *frailty*) je stanje koje se odlikuje iscrpljenošću fizioloških rezervi brojnih organskih sistema i nepovoljnim reakcijama na stresne situacije. Ono predstavlja klinički sindrom koji se manifestuje gubitkom težine, iscrpljenošću, mišićnom slabošću, smanjenom brzinom hoda i oskudnom fizičkom aktivnošću. Slabe stare osobe su podložne nepovoljnim ishodima, odnosno imaju povišen morbiditet i mortalitet.

Brojne definicije slabosti i instrumenti koji se koriste za procenu ovog stanja, kao i nepostojanje konsenzusa oko njegove definicije otežavaju prepoznavanje ovog sindroma. Danas se u kliničkoj proceni slabosti najviše koriste Fridovi kriterijumi i Indeks slabosti.

Uzimajući u obzir da je slabost relativno česta u starih i da ovi bolesnici imaju povećan morbiditet i mortalitet, neki autori smatraju da se može nazvati novim „gerijatrijskim džinom“, odnosno gerijatrijskim sindromom. Gerijatrijskim džinovima inače smatramo najčešće zdravstvene probleme starih, a to su, bar do sada bili: demencija, inkontinencija, nepokretnost, nestabilnost i jatrogeneza.

Slabost se potencijalno može prevenirati, ili čak i lečiti određenim intervencijama, kao što su fizičke vežbe, kalorijska i proteinska suplementacija, terapija vitaminom D i redukcija polifarmacije. Mere prevencije slabosti bi se najkraće mogle opisati kao one koje doprinose zdravom, odnosno uspešnom starenju. Zdrava ishrana, regularna fizička, ali i mentalna aktivnost, uz uzdržavanje od štetnih navika su dokazan „recept“ za dug život, ali i za smanjenje rizika za nastanak sindroma slabosti.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Kliničko odeljenje za gastroenterologiju, Klinika za interne bolesti KBC
„Zvezdara“, Beograd

SKRINING KOLOREKTALNOG KARCINOMA U STARIH

P. Svorcan

Skrining malignih bolesti u starih (populacija starija od 75 godina) je kontroverzan i nije u potpunosti preciziran

u mnogim vodičima dobre kliničke prakse. Skrining kolorektalnog karcinoma (CRC) u opštoj populaciji bez faktora rizika, započinje sa 50 godina, FOB testovima jednom godišnje. Rizik od pojave karcinoma kolona je veći u starijih, sa incidencijom od 40 do 50 na 100,000 ljudi starijih od 75 godina. Poznato je da se kolonoskopijom smanjuje mortalitet kolorektalnog karcinoma, postavljanjem dijagnoze asimptomatskih, potencijalno izlečivih lezija, kao i da se incidenca CRC smanjuje detekcijom i uklanjanjem prekanceroznih promena, polipa kolona. Nema randomizovanih i kontrolisanih studija u vezi skrining kolonoskopija kod starije populacije, starijih od 75 godina. Skorašnjom meta-analizom je utvrđeno da se skrining kolonoskopijom 8-godišnji rizik za CRC smanjuje od 2.6 do 2.2% od 70 do 74 godine, kao i 2.8 do 3% kod ljudi starosne dobi od 75 do 79 godina. Sa druge strane, razmatra se rizik od skrining procedura, kolonoskopije u ovoj starosnoj grupi, a to su komplikacije i česti elektrolitni disbalansi prilikom pripreme za samu proceduru, rizik od perforacije u toku izvođenja kolonoskopije, kao i prilikom uklanjanja polipa. U ovoj populaciji česti su komorbiditeti, pa je neophodno individualizovati odluke u vezi skrininga CRC u starijih od 75 godina. Očekivani životni vek i rizik smrtnog ishoda usled CRC su glavne odrednice u konačnoj odluci.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Kliničko odeljenje za endokrinologiju, Klinika za interne bolesti KBC
„Zvezdara“, Beograd

SUBKLINIČKA HIPOTIREOZA U STARIH- DA LI JE TREBA LEČITI?

T. Beljić Živković

Epidemiološke studije su otkrile da starenje dovodi do promena u koncentraciji hormona štitaste žlezde. Nivo tireoidnih antitela povećava se sa starenjem žena, ali ne i muškaraca. U zdravih starih bez tireoidnih antitela, nalazi se viši nivo tireostimulirajućeg hormona (TSH), niži nivo slobodnog trijodtironina (FT3) i normalan nivo slobodnog tiroksina (FT4). Simptomi vezani za poremećaj funkcije štitaste žlezde veoma su slični opštim simptomima starenja. Dijagnoza subkliničke hipotireoze postavlja se na osnovu visokog TSH, a normalnog FT4. Nažalost nije postignut konsenzus o referentnim vrednostima za TSH u starih. Najvažniji razlog lečenja klinički manifestne hipo-

tireoze u starih je smanjenje simptoma i sprečavanje progresije oboljenja u miksedem. U starih, nizak TSH udružen sa povišenim FT4 povećava mortalitet. Paradoksalno, povišen TSH i snižen FT4, povezani su sa produženim životom. Lečenje subkliničke hipotireoze u starih opravdava se sprečavanjem progresije u kliničku hipotireozu i prevencijom kardiovaskularnih oboljenja. Progresija u kliničku hipotireozu je češća u onih sa tireoidnim antitelima, povišenom glikemijom našte i u gojaznih. Subklinička hipotireoza je povezana sa postojanjem većeg broja KV rizik faktora, ali ne i sa povećanim mortalitetom. Ukoliko postoje tireoidna AT, gojaznost, simptomi i veći broj KV rizik faktora, lečenje subkliničke hipotireoze ima opravdanja. Ono dovodi do poboljšanja lipidnog statusa, ali ne i do smanjenja mortaliteta starih sa kardiovaskularnim bolestima. Početna doza l-tiroksina je 50 do 75 mcg dnevno. Početna doza za stare sa kardiovaskularnim oboljenjem je 12,5 do 25 mcg l-tiroksina dnevno. Nivo TSH se proverava nakon 4 – 6 nedelja. Nivo TSH bi trebalo da bude u okvirima 4 – 6 mIU/L u osoba 70 – 80 g.

*Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Kliničko odeljenje za gerijatriju, Klinika za interne bolesti KBC
„Zvezdara“, Beograd*

IZAZOVI ANTITROMBOTSKE TERAPIJE U GERIJATRIJSKOJ PRAKSI

N. Despotović

Antitrombotična terapija kod starijih osoba poseban izazov ima u primeni u hitnim stanjima, kao što je pre svega akutni infarkt miokarda. Preporuke za periproceduralnu farmakoterapiju u okviru intervencija kod akutnog infarkta miokarda daju prednost prasugrelu. Međutim, zbog mogućnosti većeg krvarenja, u starijoj dobnoj grupi prednost se daje klopidogrelu. Prasugrel je kontraindikovano kod bolesnika koji su prethodno preboleli CVI odnosno TIA. Njegova upotreba nema dokazani klinički benefit u grupi starijih od 75 godina starosti, kao i kod pacijenata sa malom telesnom težinom (< 60 kg). Prasugrel i tikagrelor ne bi trebalo koristiti ni kod bolesnika sa oboljenjem jetre. Klopidogrel se i u starijoj dobnjoj grupi, pred PCI, a u okviru akutnog infarkta miokarda, daje u nepromenjenoj dozi- 600 mg udarna doza i 150 mg doza održavanja. U okviru periproceduralne terapije u okviru intervencija kod akutnog infarkta miokarda savetuje se i nešto manja doza niskomolekularnog heparina, odnosno oralne anti-koagulantne terapije ako je bolesnik ranije već započeo sa njenom primenom. Zaključak: preporuku za antitrombotičnu terapiju u akutnom infarktu miokarda daju u starijoj dobnoj grupi prednost klopidogrelu.

*Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Kliničko odeljenje za gerijatriju, Klinika za interne bolesti KBC
„Zvezdara“, Beograd*

NOVE PREPORUKE ZA LEČENJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE U STARIH

P. Erceg, N. Despotović, G. Mihajlović, D. P. Milošević

Prevalencija arterijske hipertenzije raste sa godinama starosti tako da više od 2/3 starijih boluje od ove bolesti. Hipertenzija je snažan faktor rizika za kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti, kao i za hroničnu bubrežnu insuficijenciju, kako u mlađoj, tako i u starijoj populaciji. Pravovremeno i adekvatno lečenje ove bolesti dovodi do značajne redukcije morbiditeta i mortaliteta od infarkta miokarda, cerebrovaskularnog insulta i slabosti bubrega.

Pitanja od značaja za lečenje hipertenzije u starih su: kada započeti lečenje i koje su ciljne vrednosti pritiska u ovoj populaciji? Nove preporuke Američkog koledža lekara i Američke akademije porodičnih lekara se baziraju na rezultatima studija koje su upoređivale koristi i rizike agresivnijeg (ciljni sistolni krvni pritisak <140 mmHg) i manje agresivnog načina lečenja (ciljni sistolni krvni pritisak <150 mmHg).

Prema ovim preporukama, lečenje bi trebalo započeti ako su vrednosti sistolnog krvnog pritiska (SKP) \geq 150 mmHg i održavati vrednosti SKP < 150 mmHg. Kod bolesnika koji su imali prethodni cerebrovaskularni insult ili tranzitorni ishemijski atak, ciljne vrednosti SKP bi trebalo da budu manje od 140 mmHg. Kod starijih sa većim rizikom za kardiovaskularne događaje (prema individualnoj proceni), takođe bi ciljne vrednosti SKP trebalo da budu manje od 140 mmHg. Vrednosti dijastolnog krvnog pritiska (DKP) kod kojih treba započeti lečenje su 90 mmHg i ne razlikuju se u odnosu na mlađe osobe, kao ni ciljne vrednosti DKP (< 90mmHg).

S obzirom da su stari heterogena populacija sa brojnim komorbiditetima, način lečenja bi trebalo prilagoditi svakom bolesniku, koristeći vodič samo kao okvir za terapijsku strategiju.

MINI SIMPOZIJUM OSVRT NA NAUČNI OPUS PROFESORA VLADISLAVA VARAGIĆA - SAVREMENA ISTRAŽIVANJA

*Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju,
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Katedra farmakologije i toksikologije, Fakultet veterinarske medicine,
Univerzitet u Beogradu*

DELO PROFESORA VLADISLAVA VARAGIĆA U SVETLU SAVREMENIH NAUČNIH ISTRAŽIVANJA

Z. Todorović, S. Trailović

Profesor Vladislav Varagić (Trnava, 23. 11. 1921. - Beograd, 23. 06. 2012.) bio je jedan od najistaknutijih naučnika sa naših prostora. Na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu proveo je četiri decenije i ostavio dubok trag u svim oblastima kojima se bavio. Može se slobodno reći da se naša posleratna farmakologija razvijala presudno i dinamično pod njegovim uticajem. U Institut za farmakologiju u Beogradu doneo je sredinom pedesetih godina naučni duh i predan istraživački rad iz Oksforda i izveo na put naše vodeće farmakologe narednih decenija. Dok je profesor Varagić vodio našu farmakologiju, bili smo u evropskom i svetskom vrhu i saradivali sa najjačim istraživačkim centrima u Evropi i Sjedinjenim Američkim Državama. Imao je autoritet i plodne ideje koje poseduju samo najveći naučnici, respektabilan broj citata i naučnih publikacija, izvanredne kontakte i saradnju širom sveta i nastup džentlmena engleske škole. Najplodnije rezultate profesor Varagić je ostvario u oblasti interakcije neurotransmitera i centralnoj regulaciji arterijskog pritiska, farmakologiji kateholamina, terapijskim mogućnostima u teškom hemoragijskom šoku, farmakologiji skeletne muskulature, kardiovaskularnoj farmakologiji, kao i farmakologiji anti-parazitarnih lekova i drugim oblastima. Bio je mentor magistarskih i doktorskih teza više od šezdeset puta i presudno uticao na naučna istraživanja u našim vodećim kućama (Vojnomedicinska akademija, Institut Vinča, Institut za medicinska istraživanja, Farmaceutski fakultet, Fakultet veterinarske medicine i dr.). Bez obzira što je bio presudno posvećen eksperimentalnim istraživanjima, profesor Varagić je bio i rodonačelnik naše savremene kliničke farmakologije i racionalne farmakoterapije. Konačno, profesor je bio i dugogodišnji renomirani član Britanskog i Nemačkog farmakološkog društva i član uredništva časopisa *British Journal of Pharmacology*. Na kraju nešto čime se ne iscrpljuje duga lista onoga čime nas je naš profesor zadužio:

nesebično je pomagao mnogim mladim istraživačima da odu na usavršavanja u najbolje inostrane naučno-istraživačke centre, dajući im presudni impuls za dalju karijeru.

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

DEJSTVO LEKOVA U ISHEMIJSKO-REPERFUZIJSKOM OŠTEĆENJU BUBREGA

Z. Todorović

Laboratorija za istraživanje ishemijsko-reperfuzijskih oštećenja bubrega osnovana 2002. godine u Institutu za farmakologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu. U radu same laboratorije profesor Varagić nije direktno učestvovao. Međutim, osnivanje ove laboratorije direktno je rezultat izvanredne saradnje koju je profesor Varagić imao sa Institutom iz Londona koji je osnovao i vodio nobelovac ser Džon Vejn. Takođe, profesor Varagić se od kraja osamdesetih godina bavio tada izuzetno aktuelnom farmakologijom sistema azot-oksida u kardiovaskularnom sistemu sa jedne strane, i ulozi ovog sistema u nastanku i terapiji hemoragijskog šoka, odnosno ishemijsko-reperfuzijskih poremećaja, sadruga strane. Multidisciplinarni pristup bio je neophodan u razvoju farmakologije ishemijsko-reperfuzijskih oštećenja bubrega od samog početka. Važnu, ako ne i presudnu ulogu u uspostavljanju složenog *in vivo* modela, kao i brojnim istraživanjima bioloških uzoraka i biomarkera, osim farmakologa, imali su i veterinari, patolozi, biohemičari i kliničari – nefrolozi. Timski rad rezultovao je brojnim istraživanjima čiji su rezultati publikovani u vodećim časopisima i međunarodnoj monografiji, završenim doktorskim disertacijama i usavršavanjem mlađih saradnika u inostranim laboratorijama. Najvažniji rezultati u ovoj oblasti, dobijeni u laboratoriji za ispitivanje ishemijsko-reperfuzijskog oštećenja bubrega su protektivno delovanje jednokratne primene statina i hlorokina u eksperimentalnom modelu na pacovima, kao i uvođenje KIM-1 kao novog biomarkera u ovom modelu. Buduća istraživanja u ovoj laboratoriji obuhvataju ispitivanje antiinflamatornog delovanja biljnih ekstrakata u istom modelu, u saradnji sa Biološkim fakultetom i Institutom za ispitivanje lekovitog bilja, kao i protektivno delovanje tih ekstrakata u eksperimentalno izazvanom dijabetesu.

Katedra farmakologije i toksikologije, Fakultet veterinarske medicine,
Univerzitet u Beogradu

ANTINEMATODNI LEKOVI: MEHANIZAM DEJSTVA I TOKSIČNOSTI

S. Trailović

Parazitske nematode ljudi i životinja dovode do infekcija koje mogu prouzrokovati značajne zdravstvene probleme, a nekada i letalni ishod bolesti. Zbog složenog razvojnog ciklusa parazitskih nematoda postoji potreba za periodičnim i masovnim tretiranjem antihelmintičkim (antinematodnim) lekovima. Pojava rezistencije parazita na antiparazitike je sve učestalija, međutim povećanje doza najčešće ima za posledicu ispoljavanje toksičnosti. Konstantno postoji potreba za razvojem novih lekova, sa novim farmakodinamskim osobinama, pre svega lekova namenjenih za suzbijanje masovnih infekcija. Kao i kod ostalih hemioterapijskih sredstava, tako i kod antinematodnih lekova, najbitniji preduslov za njihovu primenu je selektivna toksičnost; toksično delovanje na organizam parazita, bez značajnog štetnog delovanja na organizam domaćina.

Najčešće korišćeni antinematodalni lekovi u humanoj i veterinarskoj medicini su iz grupe holinergičkih agonista. Oni prouzrokuju spastičku paralizu, selektivno delujući kao agonisti nikotinskog acetilholinskog receptora (nAChR) na sinapsama motoneurona i interneurona ili na somatskim mišićnim ćelijama. Posledica je otvaranje natrijumovih jonskih kanala i depolarizacija, posle koje sledi kontrakcija i paraliza. Druga velika grupa antinematodalnih lekova su avermektini. Avermektini deluju kao agonisti GABA receptora nematoda (najverovatnije sličan GABA_A receptoru sisara) i glutamat-zavisnog hloridnog kanala, koji postoji samo u farinksu nematoda. Otvaranje kanala dovodi do povećanja permeabiliteta postsinaptičke membrane za hloridne jone, što izaziva hiperpolarizaciju i relaksaciju muskulature, odnosno atoničnu paralizu i ugonuće parazita.

Poznavanje mehanizma dejstva i potencijalnih toksičnih efekata antinematodnih lekova je jedan od preduslova povećanja efikasnosti i bezbednosti farmakoterapije parazitskih infekcija. Naša istraživanja se odnose na definisanje specifičnosti subtipova nAChR nematoda i komparativno ispitivanje sa nAChR sisara. Takođe, boljim definisanjem karakteristika GABA receptora nematoda moguće je potencirati efekte avermektina i piperazina. Na osnovu najnovijih dobijenih rezultata antinematodnog dejstva nekih aktivnih sastojaka esencijalnih biljnih ulja smatramo da je u nervno-mišićnom sistemu parazita moguće naći i nova ciljna mesta za delovanje lekova. U istraživanjima koristimo dve nematode: *Ascaris suum*, veliku parazitsku nematodu svinja i *Caenorhabditis elegans*

slobodnoživuću nematodu, koja je prvi višeceliski organizam sa kompletno sekvecioniranim genomom. Ispitujemo izometrijske kontrakcije nervno-mišićnog preparata, motilitet i faringijalno pumpanje. Koristimo softverski regulisanje sisteme merenja kontraktilnosti, perfuzije lekova i funkcije farinksa.

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

ULOGA LEKOVA U REGULACIJI VASKULARNOG TONUSA

Lj. Gojković Bukarica

Fiziološka regulaciji tonusa krvnih sudova je kompleksan proces. Cirkulišući neurotransmiteri i medijatori aktivirajući/blokirajući specifične receptore, jonske kanale i jonske pumpe na membrani endotelnih i glatkih mišićnih ćelija izazivaju vazodilataciju ili vazorelaksaciju. Otkrićem adrenergičkih receptora, alfa i beta, definisana je uloga cirkulišućeg adrenalina u regulaciji vaskularnog tonusa, tako što stimulacija alfa1 adrenergičkih receptora prouzrokuje kontrakciju, a beta2 vazodilataciju. Ovaj pravac istraživanja, rezultirao je razvojem alfa1 blokatora, lekova koji su danas zbog vrojnih neželjenih dejstava izgubili svoje mesto u kardiovaskularnoj terapiji, ali je zato predstavljao osnov i za razvoj beta blokatora, jedne od najuspešnije grupe lekova u terapiji kardiovaskularnih oboljenja za čiju sintezu je zaslužan Nobelovac, James Black (1964). Krajem 40tih uloga cAMP, kao drugog glasnika u kaskadi aktivacije beta receptora se smatrala primarnom za proces vazodilatacije i delovanja adrenalina, pa je Earl Sutherland za otkriće uloge cAMP-a u delovanju hormona (1947) dobio 1971. god Nobelovu nagradu. Ne treba zaboraviti ulogu renin-angiotenzin sistema sistema u razvoju hipertenzije i izuzetnu efikasnost lekova inhibitora angiotenzin konvertaze (ACEI) i antagonista AT1 receptora. Može se reći da smo iz ere »cAMP-a« ušli u eru »inhibitora angiotenzin-konvertaze (ACEI)«, kada je sintetisan prvi ACEI, kaptopril (1975). O efikasnosti ACEI dovoljno govori i podatak što su i danas osnovna grupa lekova za hipertenziju koji sprečavaju remodelovanja krvnih sudova i srca kao posledica hipertenzije. Međutim, 80tih godina intracelularna koncentracija kalcijuma, kao drugog glasnika aktivacije kaskade kako alfa receptora, tako i ostalih receptora (npr. serotoniniski, histaminski i dr.) postaje glavna tema istraživanja regulacije vaskularnog tonusa. Iz ere »ACEI« prešlo se u eru »kalcijuma«. Razvoj molekularne biologije, doprinosi shvatanju uloge membranskih voltažno-zavisnih kalcijumovih i kalijumovih kanala u kontroli vaskularnog tonusa, tj. vazokonstrikcije kao posledice influksa kalcijuma i vazodilatacije kao posledice efluksa kalijuma. To dovodi do uvođenja, antagonista kalcijuma (1982) u

terapiju hipertenzije. Uporedo sa sticanjem novih znanja o metabolizmu noradrenalina u presinaptičkim završecima, potencirana je i kontraktilna uloga noradrenalina oslobođenog iz perivaskularnih adrenergičkih neurona smeštenih u adventiciji krvnih sudova. Električnom strujom različite frekvencije koja oslobađa noradrenalin moguće izazvati kontrakcije krvnih sudova. Tada, se definiše uloga i ostalih i kotransmitera (supstancija P, adenozin, neuronalni NO) na vaskularni tonus. Takođe, se posebno izučava i centralna regulacija krvnog pritiska, sa važnom ulogom centralnih adrenergičkih, holinergičkih i imidazolinskih receptora. Ova istraživanja, doprinose razvoju tkz. »centralnih antihiperteziva« kao što su rezerpin, alfa metil dopa, a nedavno i moksonidin (imidazolinski antagonist). Dodelom Nobelove nagrade (Furchgott, Ignarro i Murad, 1998) otvara se era »endotel-zavisnog relaksantnog faktora (NO)« i ističe dominantna uloga endotela u kontroli vaskularnog tonusa. Svoje mesto u terapiji pronalaze lekovi koji oslobađaju NO, nitratni vazodilatatori. U početku se mislilo da je prisustvo anatomske intaktnog endotela dovoljno za obezbeđivanje vazodilatacije, preko kaskade intracelularnih događaja koji uključuju aktivaciju endotelinih receptora (muskarinskih, serotonininskih, histaminskih i dr.), porast koncentracije kalcijuma u endotelnim ćelijama, aktivaciju endotelne NO-sintaze, stvaranje malog lipofilnog molekula NO, koji u glatkoj mišićnoj ćeliji, izazvajući porast cGMP, obezbeđuje vazodilataciju. Medjutim, opsežna ispitivanja su pokazala da je pored NO, važan faktor koji obezbeđuje vazodilataciju i endotelni-zavisni hiperpolarizujući faktor (EDHF) koji zapravo predstavlja grupu jedinjenja koji izazivaju hiperpolarizaciju glatkih mišićnih ćelija. Nažalost, došlo se do saznanja da nije dovoljno da endotel bude histološki intaktan, već je bitno da je i funkcionalan, tj. nefunkcionalan endotel stvar predominantno endotel-zavisne vazokonstriktorne faktore i predstavlja patofiziološku osnovu za remodelovanje krvnih sudova kao posledica hipertenzije i dijabetesa. Pored navedenih mehanizama koji regulišu tonus krvnih sudova, važna je i uloga spontane ritmične aktivnosti, tj. miogene aktivnosti. Smatra se da je ovaj proces zavisan od intracelularne preraspodele kalcijuma i da predstavlja osobinu samog zida krvnog suda kao biološkog materijala i da nije posledica njegove inervacije. Od ovih istraživanja se očekuje mnogo u budućnosti. I na kraju, možemo reći da u ovoj oblasti medicine imamo pet grupa najboljih lekova koji su i posle više decenija opstali u terapiji poremećaja vaskularnog tonusa. Ono što se može očekivati u budućnosti je razvoj lekova koji selektivno deluju samo na receptore, jonske kanale i enzime koji su prisutni u zidu bolesnog krvnog suda, ali ne i zdravog.

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

DA LI NANONOSAČI LEKOVA SMANJUJU KARDIOTOKSIČNOST DOKSORUBICINA?

N. Japundžić Žigon

Dokсорubicin je jedan od najefikasnijih citotoksičnih lekova čija je primena u praksi ograničena zbog razvoja organske toksičnosti. Najtežni oblik toksičnosti javlja se na srcu. Kardiomiopatija izazvana dokсорubicinom rezistentna je na terapiju i ima visoku stopu mortaliteta. Najnovija istraživanja pokazuju da toksičnost može biti umanjena primenom leka sa nanonosaćem. U ovoj petomesečnoj, randomizovanoj, kontrolisanoj i komparativnoj studiji na Vistar pacovima ispitivali smo kardiovaskularni profil dokсорubicina konjugovanog sa N-(2-hidroksipropil) metakrilamid kopolimernim nosaćem (HPMA-DOX). Pacovima je prethodno implantiran radiotelemetrijski odašiljač za registrovanje hemodinamskih parametara. Morfološke i funkcionalne karakteristike srca praćene su ultrazvukom. Pozitivna kontrola bili su pacovi tretirani ekvivalentnom dozom čistog dokсорubicina, a negativne kontrole, pacovi tretirani sa HPMA i pacovi tretirani sa fiziološkim rastvorom. Rezultati studije su pokazali da se HPMA-DOX bolje podnosi od čistog DOX i da pacovi tretirani sa HPMA-DOX imaju daleko veće preživljavanje od pacova tretiranih sa DOX. Ipak, na kraju observacionog perioda kod HPMA-DOX pacova zabeleženo je smanjenje varijabiliteta krvnog pritiska i srčane frekvencije kao i povećanje end dijasolnog volumena. Nekropsija je otkrila i postojanje mikrolezija na miokardu kod tih pacova, pa čak i kod pacova koji su bili tretiranih samo sa HPMA. Ovi nalazi preporučuju oprez kod produžene primene HPMA konjugata sa lekom, kao i na značaj istovremene uotrebe radiotelemetrije, spektralne analize i ultrazvuka za predkliničku procenu kardiovaskularnog rizika nosača za lekove nanoveličine.

Katedra za uporednu fiziologiju i ekofiziologiju, Biološki fakultet, Univerzitet u Beogradu

ULOGA KATEHOLAMINA U ODGOVORU NA STRESORE RAZLIČITE PRIRODE

J. Đorđević

Prof. dr Vladislav Varagić je dugi niz godina bio angažovan kao predavač na predmetu Farmakodinamija za studente Biološkog fakulteta, na Katedri za Uporednu fiziologiju i ekofiziologiju (KUFE). Osim toga, dugogodišnji šef KUFE prof. dr Vukosava Davidović, otpočela je svoju naučno-istraživačku karijeru na Institutu za Farmakologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu pod direktnim rukovodstvom prof Varagića, izučavajući biološke metode za određivanje kateholamina. Rezultat ove saradnje bila

je doktorska teza V. Davidović na temu: „Kateholamini u produženoj hipotermiji i posthipotermičnim stanjima i njihova uloga u restitucionoj termogenezi“, a zatim i niz radova u kojima je prikazan efekat hibernacije na nivo kateholamina u nadbubrežnim žlezdama, srcu i mozgu tekunice, kao i efekat produžene hipotermije na iste parametre kod pacova i tekunica. Nastavljajući istraživanja osnivača Katedre akademika Ivana Đaje i Vojislava Petrovića, dr Davidović se bavila i efektima toplotnog stresa, kao i adrenaletomije, hemijske simpatektomije, blokade kateholaminskih receptora i promenjenog režima ishrane na količinu kateholamina u različitim tkivima pacova i tekunica. Posebnu pažnju je posvetila izučavanju efektoru neodrhteće termogeneze - mrkog masnog tkiva (MMT), koga aktivira simpatički nervni sistem. Sa mlađim saradnicima je ispitala sadržaj i metabolizam kateholamina u ovom tkivu, odnosno aktivnost enzima koji učestvuju u njihovoj sintezi

(dopamin β hidroksilaza, DBH) i razgradnji (monoamino oksidaza, MAO). Naučni tim KUFЕ je bio prepoznatljiv po određivanju aktivnosti MAO, metodom koju je uspostavila dr Gordana Cvijić, nakon povratka sa studijskog boravka u Kembridžu. Aktivnost MAO, DBH i tirozin hidroksilaze merena je u mozgu i MMT tekunica tokom i nakon hibernacije, kao i pacova izlaganih hladnoći ili tretiranih različitim hormonima (glukokortikoidi, insulin, tiroidni hormoni). Dr Cvijić se, sa svojim naslednikom Jelenom Đorđević, bavila istraživanjem efekata stresora različite prirode (gladovanje, ekstremne temperature sredine, psihosocijalni stresori agregacije, izolacije i imobilizacije) na aktivnost MAO, DBH i količinu kateholamina u mozgu, srcu i MMT *Wistar* i spontano hipertenzivnih pacova iz čega je proistekla doktorska disertacija J. Đorđević i veliki broj radova.

MINI SIMPOZIJUM SAVREMENI PRINCIPI PEDIJATRIJSKE ONKOLOGIJE

Institut za patologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

NOVINE U KLASIFIKACIJI SVETSKE ZDRAVSTVENE ORGANIZACIJE TUMORA MOZGA DECE

E. Manojlović Gačić

Klasifikacija Svetske zdravstvene organizacije iz 2016. godine je donela brojne novine u sagledavanju i dijagnostici tumora centralnog nervnog sistema. Ove novine su bazirane na brojnim molekularno-genetskim istraživanjima koja su prenetu u rutinsku patohistološku dijagnostiku i neretko simplifikovana upotrebom novih antitela za imunohistohemijske analize. Najveće promene su unete u klasifikaciju meduloblastoma i drugih embrionalnih tumora, a termin „primitivni neuroektodermalni tumor“ je isključen iz upotrebe nakon dugog niza godina. Meduloblastomi su klasifikovani na dva načina, u skladu sa dijagnostičkim mogućnostima: histološki i molekularno genetski. Sa molekularne tačke gledišta, meduloblastomi su podeljeni na WNT-aktivirane, SHH-aktivirane i meduloblastome bez WNT i SHH aktivacije. Molekularno-definisane grupe mogu imati nekoliko histoloških varijanti. Uvedeni su i novi entiteti: Difuzni gliom srednje linije – mutacija H3 K27M, Ependimom sa RELA fuzionim genom, Embrionalni tumor sa višeslojnim rozetama (ETVR) – izmenjen C19MC. Ependimom sa RELA fuzionim genom predstavlja prognostički nepovoljnu varijantu supratentorijalnih ependimoma sa nespecifičnom histološkom slikom, imunohistohemijskim profilom i varijabilnim stepenom anaplazije. ETVR, sa ili bez izmena u broju kopija C19MC, predstavlja novi, zajednički naziv za tumore sa histološkim karakteristikama ependimoblastoma, embrionalnog tumora sa obilnim neuropilom i pravim rozetama i, delom, meduloepitelioma. Pedijatrijski astrocitomi i oligodendrogliomi su takođe poseban entitet u novoj klasifikaciji. Budući da ne pokazuju uniformne genetske alteracije karakteristične za adultne glijalne tumore predstavljaju dijagnostički izazov. Nadamo se da će novine u klasifikaciji tumora CNS-a biti praćene novim eksperimentalnim i kliničkim istraživanjima, koja će dovesti do poboljšanja kvaliteta života pedijatrijskih pacijenata.

Institut za epidemiologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

EPIDEMIOLOGIJA MALIGNIH TUMORA DEČJEG UZRASTA

T. Pekmezović

Maligne bolesti u detinjstvu su generalno retke i čine manje od 1% svih maligniteta registrovanih tokom godine na globalnom nivou. Međutim, one su, posle traumatizma, drugi vodeći uzrok smrti dece uzrasta 1-14 godina. U strukturi mortaliteta od svih malignih bolesti, dečji kancer učestvuje sa 5% (15% u uzrastu 5-14 godina). Osim toga, ova grupa oboljenja ima značajne socijalne implikacije na adultni rast i razvoj obolele dece, njihove porodice i društvo u celini.

Standardizovana stopa incidencije malignih bolesti iznosi između 70 i 160 novoobolelih, na milion dece, uzrasta 0-14 godina. Stope obolevanja od malignih bolesti u dečjem uzrastu imaju trend blagog porasta poslednjih nekoliko decenija. Prisutne su i značajne geografske varijacije u pojavi pojedinih malignih bolesti, koje se pripisuju faktorima sredine, dok su razlike u incidenciji među etničkim grupama marker genetske predispozicije. Veliki napredak u lečenju ovih bolesti postignut prethodnih decenija doveo je do toga da danas više od 80% dece sa malignitetima ima preživljavanje od 5 godina i duže, u poređenju sa 70-im godinama prošlog veka, kada je stopa 5-godišnjeg preživljavanja iznosila svega 58%. Međutim, stope preživljavanja značajno variraju u zavisnosti od tipa tumora i drugih faktora.

Najčešće maligne bolesti dečjeg doba su leukemije (29% svih obolelih), dok su najčešći solidni tumori, tumori mozga (26% obolelih), zatim slede limfomi (8%), neuroblastom (5%), Wilmsov tumor (5%), rabdomiosarkom (3%) i ostali.

Veliki broj genetski determinisanih bolesti i stanja povezan je sa povećanim rizikom za nastanak dečjih maligniteta. S druge strane, ustanovljeno je samo nekoliko sredinskih faktora rizika i većina njih su vezani za infektivne agense. Stoga su mogućnosti za prevenciju dečjih maligniteta još uvek vrlo skromne.

**SAVREMENA HIRURGIJA
TUMORA MOZGA DECE**

D. Grujičić

Tumori mozga u dečijem uzrastu predstavljaju grupu najučestalijih solidnih tumora. Kao i kod odraslih operacija predstavlja prvi korak u njihovom lečenju. Radikalnost hirurške intervencije je sve više aktuelna kao bitan faktor za bolji ishod lečenja, pogotovu kada su u pitanju benigni tumori, kod kojih se nakon radikalne operacije očekuje izlečenje. Primena savremenih neuroradiografskih metoda i neuromonitoringa omogućava maksimalan stepen resekcije, uz očuvanje neuroloških funkcija. Savremena medicina teži minimalno invazivnim metodama, pa tako endokopska ventrikulocisternostomija zauzima značajno mesto kod lečenja hidrocefalusa koji je posledica postojanja tumora u u isto vreme omogućava biopsiju tumora mozga koji su lokalizovani u moždanim komorama, kao što su tumori pinelane regije. Na ovaj način se može izbeći nepotrebna hirurška intervencija kod tumora kao što su germinomi, koji su izrazito radiosenzitivni i nakon biopsije ne zahtevaju radikalniji hirurški tretman. Transfenoidalni endokopski pristup podrazumeva takođe minimalno invazivnu tehniku i omogućava kod pacijenta sa tumorima selarne, supra i paraselarne regije i regije klivusa optimalnu resekciju uz minimalni morbiditet. Ovo je posebno značajno za kraniofaringeome, koji zbog važnosti očuvanja hipotalamusa i hipofize u dečijem uzrastu, predstavljaju hirurški izazov, kao i za tumore kostiju baze lobanje, uključujući i tumore klivusa, kojima se na drugi način izuzetno teško može pristupiti. Najčešći maligni tumor mozga u dečijem uzrastu je meduloblastom. Radikalna hirurška resekcija predstavlja izuzetno važan prognostički faktor. Zbog česte lokalizacije u neposrednoj blizini moždanog stabla primena neuromonitoringa omogućava bolji stepen resekcije uz minimalan morbiditet. Izbegavanje cerebelarnog mutizma se može postići telovelarnim pristupom. Pored značaja hirurgije, koja je preduslov za uspešno lečenje tumora mozga u dečijem uzrastu, treba istaći značaj prevencije (genetskog savetovanja), rane dijagnostike i daljeg onkološkog lečenja. Poseban značaj pedijatrijske neuroonkologije je što pored očuvanja postojećih funkcija treba da obezbedi normalan dalji rast i razvoj deteta, što predstavlja dodatni izazov u lečenju ovih bolesnika.

**PEDIJATRIJSKO RADIOTERAPIJSKO
ODELJENJE - PREPORUKE ZA
OPTIMALNU INFRASTRUKTURU I KADAR**

M. Nikitović

U multidisciplinarnom lečenju malignih bolesti dece radioterapija zajedno ili bez hirurgije je osnovni modalitet lokalnog lečenja. Iako su osnovni principi radioterapije dece isti kao i kod odraslih, ona ima svoje specifičnosti jer se primenjuje u organizmu koji je u fazi rasta i razvoja. Takođe tumori dece se razlikuju od tumora odraslih te pedijatrijski radijacioni onkolog mora da ima znanje iz pedijatrijske onkologije. Lečenje dece sa malignim bolestima zahteva koordinisan rad multidisciplinarnog tima: radijacioni onkolog, pedijatar, hirurzi različite specijalnosti, patolog koji svaki na svoj način učestvuje u donošenju odluke o kombinovanom onkološkom lečenju. Odluke o lečenju je neophodno donositi u multidisciplinarnom okruženju sa neophodnim znanjima svih članova tima iz pedijatrijske onkologije.

Pedijatrijska radijaciona onkologija ima svoje specifičnosti i zahteve u pogledu infrastrukture i organizacije. Osnovni zahtevi se odnose na prostorije, opremu, osoblje i izvođenje procedura. Na osnovu internacionalnih preporuka definisana je neophodna radioterapijska oprema za rad sa decom kao i njen broj. Pri tretmanu dece preporučuje se korišćenje 3D komformalne radioterapije ili drugih naprednih tehnika da bi se izbeglo ozračivanje zdravog tkiva u što većoj meri. Praćenje ranih i kasnih neželjenih efekata radioterapije je od velike važnosti kod lečenja dece sa malignim tumorom. Takođe, neophodan je određeni nivo znanja svih članova radioterapijskog tima iz patologije malignih bolesti dece.

Pedijatrijska radioterapija, kao izrazito sofisticiran i složen način lečenja, može se stoga obavljati samo u bolnicama i centrima koji mogu zadovoljiti sve navedene visoke standarde i preporuke uz koordinisan rad multidisciplinarnog tima sa iskustvom u pedijatrijskoj onkologiji.

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd

**RADIOTERAPIJSKO LEČENJE MALIGNIH
TUMORA DECE U INSTITUTU ZA
ONKOLOGIJU I RADIOLOGIJU SRBIJE**

J. Bokun

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije u Beogradu je ustanova u kojoj je pre 35 godina započeto sprovođenje zračne terapije kod dece i omladine. Do danas je osnovana pedijatrijska radioterapija koja se razvijala, pratila tehnološke mogućnosti i napredak, a u ustanovi se formirao visokospecijalizovan multidisciplinarni tim sa usmerenjem

ka pedijatrijskoj onkologiji i radioterapiji. Kupovinom opreme za trodimenzionalnu konformalnu radioterapiju (D-CRT) 2006.godine omogućen je kvalitativni napredak u planiranju i sprovođenju pedijatrijske radioterapije.

Godišnje se zračnom terapijom u našoj ustanovi leči 60 do 80 pacijenata uzrasta od 1 do 18 godina. Za decu uzrasta do 3 godine izuzetno retko i stariju, zračna terapija se sprovodi u anesteziji što ističemo kao značajno iskustvo i kvalitet rada naše ustanove.

U desetogodišnjem periodu od januara 2007. do septembra 2016. godine radioterapijom je lečeno 648 dece. Kod najvećeg broja dece, 90.6%, sprovedena je zračna terapija upotrebom 3D XiO sistema za planiranje a kod malog broja, 9.4% konvencionalnom radioterapijom (2D-RT). Najčešći pacijenti bili su deca sa tumorima centralnog nervnog sistema 30.1%, leukemijom 16.5%, koštanim tumorima 15.4%, limfomima 11.9%, mekotkivnim sarkomima 11.6%, neuroblastomom 6.5%, nefroblastomom 3.6%, retinoblastomom 1.7% i ostalim retkim tumorima. Uz operativno lečenje najveći broj dece lečen je hemioterapijom i radioterapijom, 89.8%. Većina dece kod koje je sprovedena radioterapija lečena je hemioterapijom u našoj ustanovi, 45.8%. Kod malog broja dece sprovedena je radioterapija kao jedini terapijski pristup, 10.2%.

U Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije kao centralnoj ustanovi za pedijatrijsku radioterapiju u potpunosti je usvojena 3D konformalna radioterapija kao standard u lečenju dece i omladine. U proteklom desetogodišnjem periodu stekli smo sopstvena iskustva koja će nam biti od velike koristi prilikom uvođenja naprednijih tehnika koje očekujemo daljom kupovinom mašina i opreme za radioterapiju.

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

FOKUS NA NOVE STRATEGIJE LEČENJA HEMATOLOŠKIH MALIGNITETA DECE

L. Krivokapić Dokmanović

Leukemije i limfomi spadaju među najučestalije malignitete u dečjem dobu. U poslednjih pedesetak godina postignut je fascinantni uspeh u lečenju ovih maligniteta u dece. Od ranije infaustnih oboljenja, danas petogodišnje preživljavanje, za većinu oblika iz ove heterogene grupe bolesti, prelazi 80%. Ovakav uspeh se ne može pripisati novim lekovima, obzirom da su oni u upotrebi još od sredine prošlog veka. Smatra se da su dobri rezultati lečenja hematoloških maligniteta rezultat sve bolje stratifikacije bolesnika u grupe rizika na osnovu poznavanja bioloških karakteristika bolesti poput imunofenotipa, genetskih alteracija i kliničkih faktora kao i na osnovu procene odgovora na terapiju. Ipak, dalji pomak u uspešnosti lečenja

se očekuje od uvođenja novih agenasa u terapiju. Novi agensi su dizajnirani kao takozvana targetovana terapija, usmerena protiv određenih molekula karakterističnih za određene hematološke malignitete. Jedan od prvih u nizu iz ove grupe agenasa je bio Imatinib, lek iz grupe inhibitora tirozin kinaze, koji je početkom ovog milenijuma odobren za upotrebu u lečenju hronične granulocitne leukemije. Drugu grupu ovih agenasa čine monoklonska antiela na neki od antigena eksprimiranih na površini ćelija hematoloških maligniteta. Takođe su dizajnirani i lekovi koji kombinuju monoklonska antitela sa nekim od citostatika, kao što je kombinacija anti CD22 antitela i citotoksičnog antibiotskog agenasa. Poslednji u nizu novih agenasa za lečenje hematoloških maligniteta su iz grupe T limfocita koji eksprimiraju himerni antigenski receptor (eng: *Chimeric Antigen T cell Receptors - CAR T*) na svojoj membrani. Ovaj receptor je dizajniran da prepozna specifični antigen maligne ćelije a aktivacioni domen potom aktivira T limfocit koji ubija malignu ćeliju. U toku je veliki broj kliničkih studija čiji je cilj da pokažu korisnost targetovane terapije u lečenju hematoloških maligniteta u dece.

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

TRANSPLANTACIJA KOD SOLIDNIH TUMORA DECE

D. Vujić

Značajan napredak u lečenju solidnih tumora dečijeg doba (STD) postignut je poslednjih 50 godina uvođenjem multimodalnih terapijskih protokola, koji uključuju kombinovanu hemioterapiju, hirurško lečenje i primenu zračne terapije. Najveći uspeh postignut je u lečenju tumora bubrega, neuroblastoma i tumora centralnog nervnog sistema, tako da danas oko 90% dece obolele od Wilms tumora, 66% sa tumorima centralnog nervnog sistema i 64% sa neuroblastomom može se nadati višegodišnjem preživljavanju. Međutim, prema kliničkim i biološkim karakteristikama 30% solidnih tumora dečijeg doba pripada grupi visokog rizika i kod njih je neophodno primeniti agresivnije terapijske protokole. Prospektivne i randomizovane studije pokazale su jasnu prednost autologne transplantacije matičnih ćelija hematopoeze (TMČH) u odnosu na konvencionalnu terapiju u lečenju neuroblastoma ili Ewing/PNET sarkoma kod dece koja su pripadala grupi visokog rizika ili su imala recidiv bolesti, kao i kod dece mlađe od 3 godine, a bolovala su od tumora centralnog nervnog sistema, grupa visokog rizika ili su imala recidiv bolesti.

MINI SIMPOZIJUM PROSLAVA 70 GODINA INSTITUTA ZA PATOLOŠKU FIZIOLOGIJU „LJUBODRAG BUBA MIHAILOVIĆ“ MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

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

ULOGA NEUROENDOKRINO- INFLAMATORNE OSOVINE U PATOGENEZI NEALKOHOLNE MASNE BOLESTI JETRE

T. Radosavljević

Nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD, engl. *nonalcoholic fatty liver disease*) obuhvata širok spektar bolesti jetre, od inicijalne steatoze do steatohepatitisa (NASH, engl. *nonalcoholic steatohepatitis*), koji može dalje da progredira do fibroze i ciroze jetre, uz mogućnost razvoja hepatocelularnog karcinoma. NAFLD je najčešća hronična bolest jetre koju karakteriše prisustvo većih količina masti u jetri, što se daljim razvojem bolesti negativno odražava, kako na metabolizam brojnih lipidnih komponenti, tako i na metabolizam ugljenih hidrata, naročito glukoze. S tim u vezi, početna steatoza može da se razvije u NASH, koga odlikuje inflamacijski proces i hepatocelularno oštećenje. Sa progresijom NAFLD, dolazi do fibrogeneze, koja zatim u 10-20% obolelih osoba povećava rizik za nastanak ciroze jetre u naredne dve decenije njihovog života. Osim toga, progresija ove bolesti povezana je sa povećanjem mortaliteta usled terminalne hepaticke insuficijencije i hepatocelularnog karcinoma.

U razvijenom delu sveta i zemljama u tranziciji NAFLD predstavlja rastući globalni zdravstveni problem, koji je usko povezan sa pandemijom gojaznosti i nastankom metaboličkog sindroma (MS). U tom smislu, NAFLD, kao hepaticka manifestacija MS, udružena je sa razvojem gojaznosti, hipertenzije, dislipidemije, insulinske rezistencije (IR) i dijabetesa melitusa (*diabetes mellitus*) tip 2. Ovaj veoma čest skup patofizioloških poremećaja koji imaju metaboličko poreklo, označen još kao sindrom IR, prisutan je kod približno svake četvrtne odrasle osobe. Uz to, savremeno poimanje NAFLD definiše kao multisistemsku bolest, koja povećava rizik za nastanak i razvoj dijabetesa tip 2, oboljenja srca (disfunkcija i hipertrofija leve komore, fibrilacija pretkomora i kalcifikacija zalistaka) i krvnih sudova, kao i hronične bubrežne bolesti. NAFLD je povezana i sa drugim hroničnim bolestima, kao što su iznenadni presta-

nak disanja u toku spavanja (*sleep apnea* u sklopu hronične opstruktivne plućne bolesti /HOBP/), maligne bolesti (karcinom kolona, karcinom rektuma, itd.), osteoporoza, psorijaza, endokrinopatije (sindrom policističnih jajnika, i dr.).

Uprkos neprekidnom ovladavanju biomedicinskim znanjima i tehnikama, naučnici su još uvek daleko od potpunog razumevanja patogeneze NAFLD. S tim u vezi, u oviru savremenog pristupa ovoj bolesti, najšire prihvaćena je hipoteza dva udara. U prvom udaru, usled IR povećava se lipolitička aktivnost masnog tkiva. Na taj način se povećava transport slobodnih masnih kiselina u jetru (palmitinske, stearinske, oleinske, linoleinske, arahidonske kiseline, i dr.), kojeg prati *de novo* lipogeneza, dovodeći do akumulacije triglicerida u hepatocitima. U drugom udaru, oksidativno-nitrozativni stres, lipotoksičnost i prekomerna produkcija proinflamacijskih citokina dovode do progresije steatoze u NASH i fibrozu, pri čemu citohrom P450 2E1 (CYP2E1), povećana aktivnost nikotinamid-adenin-dinukleotid fosfat (NADPH) oksidaze u Kupferovim (*Kupffer*) i drugim inflamatornim ćelijama, ciklooksigenazni i lipooksigenazni putevi, kao i mitohondrijska disfunkcija i porast koncentracije gvožđa u hepatocitima predstavljaju glavne izvore slobodnih radikala. S obzirom da hipoteza dva udara ne objašnjava sve molekulske i metaboličke promene koje nastaju u toku NAFLD, u poslednje vreme se patogeneza ove bolesti sve više sagledava kroz prizmu hipoteze višestrukih udara. Naime, ova hipoteza se zasniva na višestrukim udarima koji deluju zajedno kod genetski predisponiranih osoba (IR, adipokini /leptin, insulin, apelin, rezistin, visfatin, i dr./, proinflamatorni citokini /interleukin-6, interferon- γ , i dr./, nutritivni faktori, uticaj crevne mikroflore, kao i genetski i epigenetski faktori).

Dosadašnja eksperimentalna i klinička istraživanja ukazala su na značajnu ulogu endokanabinoidnog sistema (ECS) u razvoju NAFLD. ECS je kompleksan fiziološki sistem koji se sastoji iz kanabinoidnih receptora (CB1 i CB2), endokanabinoida (EC) i enzima uključenih u sintezu i razgradnju EC. EC (N-arahidonoiletanolamid /AEA, koji se još naziva anandamid/, 2-arahidonoilglicerol /2-AG/, nolidin etar, virodamin, N-arahidonoildopamin /NADA/, i dr.) su lipofilni endogeni ligandi kanabinoidnih receptora,

čiji su prekursori estri, etri i amidi arahidonske kiseline i drugih dugolančanih polinezasićenih masnih kiselina. ECS predstavlja retrogradni signalni sistem, koji u nervnom sistemu i perifernim tkivima inhibira oslobađanje neurotransmitera iz presinaptičkih neurona. EC se sintetiše u postsinaptičkom završetku, odakle se potom oslobađaju i deluju na presinaptičku membranu posredstvom CB1 i CB2 receptora.

CB1 kanabinoidni receptori identifikovani su u tkivima koja su od posebnog značaja za regulaciju energetske homeostaze (strukture centralnog nervnog sistema, jetra, masno tkivo, skeletni mišići, gastrointestinalni trakt i endokrini pankreas). Ekspresija CB1 receptora u ovim tkivima u velikoj meri zavisi od nutritivnog statusa. Tako, u gojaznih osoba i osoba obolelih od NAFLD i MS uočena je povećana aktivnost ECS. Takođe je poznato da se metabolizam masnih kiselina i modulacija inflamatornog procesa u jetri odvija pod uplivom ECS. Međutim, precizni molekularni mehanizmi koji do toga dovode još uvek nisu u potpunosti razjašnjeni. Ostaje nada da će buduća eksperimentalna istraživanja (animalni modeli, kao što su ob/ob, db/db, protein koji vezuje sterol regulatorni element 1-c / SREBP1-c/ transgeni miševi, i nutritivni modeli zasnovani na primeni dijeta bogate mastima /HFD, engl. *high fat diet*), metionin-holin deficijentne dijeta /MCD, engl. *methionine-choline deficient diet*, i sl.) i kliničke studije uloge neuroendokrino-inflamatorne osovine u energetskim metaboličkim procesima, koji su od značaja za nastanak, razvoj i progresiju NAFLD, doprineti da lekari praktičari na efikasniji način pristupe prevenciji i terapiji ove bolesti, a istraživači dobiju nove ideje za njeno konačno rešavanje.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
 Institut za patološku fiziologiju „Ljubodrag Buba Mihailović“, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
 Institut za histologiju i embriologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
 Klinika za nefrologiju KCS
 Urgentni centar, Klinika za urgentnu hirurgiju KCS
 Odeljenje hemodijalize, Kliničko-bolnički centar “Dr Dragiša Mišović”, Beograd

EKSPERIMENTALNI MODEL PERITONEUMSKE DIJALIZE

S. Žunić, N. Jovanović, S. Krstić, J. Trbojević Stanković, Ž. Laušević, M. Obradović, D. Trpinac, B. Stojimirović

Peritoneumska dijaliza (PD) je jedan od metoda lečenja bolesnika sa uremijom. Zbog primene rastvora za PD-u koji nisu biokompatibilni, dugotrajnu PD-u prati razvoj morfoloških i funkcionalnih izmena peritoneumske membrane. Istraživanje uticaja rastvora za PD-u na membranu peritoneuma ljudi i dalje predstavlja izazov zbog etičkih i tehničkih ograničenja. Stoga je korišćenje eksperimentalnih modela od posebnog značaja za razumevanje procesa oštećenja peritoneuma, koji se dešavaju u toku tretmana

PD-om kod bolesnika. Razvijen je veliki broj eksperimentalnih modela PD-e, a većina njih koristi miševe i kuniće kao eksperimentalne životinje. Iako postoje razni eksperimentalni modeli PD-e, do danas nema konsenzusa o idealnom modelu.

U našem istraživanju dat je doprinos u razvoju novog, modifikovanog eksperimentalnog neuremičnog modela PD-e na kunićima, korišćenjem improvizovanog peritoneumskog katetera. Cilj studije je bio da se razvije eksperimentalni model PD-e koji bi bio praktičan, jednostavan za izvođenje, relativno jeftin i pogodan za istraživanje dugotrajnog uticaja rastvora za PD-u na peritoneumsku membranu.

Istraživanje je izvedeno na 17 zdravih kunića rase Chinchilla, oba pola. Po prethodnoj anesteziji, modifikovani kateter za PD-u, napravljen od infuzionog sistema *Tro-soluset* (*Troge Medical GmbH*, Hamburg, Nemačka), hirurški je tuneliran od vrata do abdomena životinje i postavljen na dno peritoneumske duplje. Posle sedmodnevnog oporavka eksperimentalnih životinja, u narednih dvadeset osam dana svakodnevno je instiliran dijalizni rastvor. Nakon ovog perioda hirurški je uklanjao kateter i uziman uzorak peritoneumske membrane za analizu ultrastrukturnih promena mezotelnog prekrivača i submezotelnog vezivnog tkiva trbušne maramice, svetlosnom i elektronskom mikroskopijom. Kunići su dobro podnosili sve primenjene postupke. Nisu primećene značajne komplikacije, poput peritonitisa, curenja dijaliznog rastvora, opstipacije i opstrukcije katetera, opisane u rezultatima eksperimentalnih studija PD-e drugih autora.

Modifikovani model PD-e na kunićima, korišćen u našem istraživanju, je praktičan, reproducibilan, ne zahteva sofisticiranu tehnologiju, a eksperimentalne životinje ga odlično podnose. Stoga je pogodan za dalja istraživanja dugotrajnih efekata dijaliznih rastvora na membranu peritoneuma kunića.

Institut za patološku fiziologiju „Ljubodrag Buba Mihailović“, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
 Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

ANTIEPILEPTIČKO DEJSTVO MAGNEZIJUMA NA ČELIJSKOM MODELU NESINAPTIČKE EPILEPTIFORMNE AKTIVNOSTI

M. Stanojević, S. Lopičić, S. Spasić, V. Nedeljkov, M. Prostran

Važnost uloge nesinaptičkih mehanizama u čelijskim osnovama procesa iktogeneze i epileptogeneze ističu brojni animalni modeli nastanka epileptičkog pražnjenja u uslovima blokade hemijske sinapse u neuronâ beskičmenjaka i sisara.

Magnezijum je bioesencijalni mineral, posebno značajan za funkcije ekscitabilnih membrana. Klinički je pozna-

ta njegova primena kao antikonvulziva izbora za kontrolu napadâ u eklampsiji, uremiji i porfiriji. Ipak, potencijal i mehanizmi antiepileptičkog dejstva magnezijuma nisu u potpunosti rasvetljeni.

Ova studija je ispitala odlike i mehanizam supresivnog dejstva magnezijuma na eksperimentalnom modelu epileptiformne aktivnosti koja je indukovana u Recijusovih neurona pijavice blokadom Ca^{2+} kanala primenom 3 mM NiCl_2 , te je smatrano da nastaje mehanizmom nezavisnim od procesa hemijske sinaptičke neurotransmisije. Korišćena je standardna elektrofiziološka tehnika unutarćelijskog registrovanja pomoću mikroelektrodâ. Niklom indukovana epileptiformna aktivnost bila je predstavljena ritmičkim oscilacijama potencijala membrane u obliku paroksizmalnih talasâ depolarizacije (PTD). Mereni su sledeći parametri: PTD frekvencija, PTD trajanje, PTD amplituda i broj akcionih potencijala po PTD-u. Testirani su efekti modifikacije jonskih uslova na datu epileptiformnu aktivnost. Ispitivan je i uticaj Mg^{2+} na ulazni otpor membrane (UOM) Recijusovog neurona, draženjem ćelije definisanim hiperpolarišućim strujnim impulsima preko iste mikroelektrode (primenom jedinice sa Vitstonovim mostom), merenjem nastalog voltažnog odgovora.

Nađeno je da obustava Na^+ iz perfuzionog rastvora eliminiše Ni^+ -indukovanu epileptiformnu aktivnost ($n=4$; $p<0,01$), dok je uvođenje Mg^{2+} u rastvor za perfuziju suzbija na dozno zavisani način sa srednjom inhibitornom koncentracijom $\text{IC}_{50}=10,04\pm 1,75$ mM Mg^{2+} . Primena 20 mM Mg^{2+} potpuno obustavlja datu epileptiformnu aktivnost, pri čemu značajno povećava UOM neurona (za $25,49\pm 12,88$ % od vrednosti kontrole, $n=6$; $p<0,05$).

Obzirom da je antiepileptičko dejstvo Mg^{2+} na našem ćelijskom modelu nesinaptičke Na^+ -zavisne epileptiformne aktivnosti posredovano povećanjem UOM-a, odnosno smanjenjem jonske provodljivosti membrane neurona, zaključeno je da je njegov najverovatniji mehanizam blokada voltažno zavisnih Na^+ kanala jonima Mg^{2+} . Ovaj nalaz je od značaja za razumevanje antiepileptičkog i neuroprotektivnog dejstva Mg^{2+} , i njegovu terapijsku primenu.

*Institut za patološku fiziologiju „Ljubodrag Buba Mihailović“, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

SREDINSKE EKSCITATORNE AMINOKISELINE I NEURODEGENERATIVNE BOLESTI

S. Lopičić, S. Spasić, M. Stanojević, V. Nedeljkov, M. Prostran

Neurodegenerativne bolesti, progresivna, hronična i neizlečiva neurološka oboljenja, dovode do izražene onesposobljenosti kako u pogledu mentalnih, tako i fizičkih funkcija čoveka. Uprkos brojnim naporima, uzorci ovih oboljenja, kao i mehanizmi kojim ti uzroci deluju ostaju

nedovoljno razjašnjeni. Glavna naučna paradigma u istraživanjima ovih bolesti govori u prilog udruženom delovanju genetskih i sredinskih faktora. Savremena medicina teži produženju životnog veka ljudi, što neminovno vodi do prologiranog izlaganja činiocima životne okoline, što nedvosmisleno ističe značaj ispitivanja uticaja ovih faktora u patogenezi neurodegenerativnih oboljenja.

Naša istraživanja se, već više godina unazad, bave ispitivanjem uticaja sredinskih ekscitatornih aminokiselina na električnu aktivnost neurona. Metodama intracelularnog registrovanja promena membranskog potencijala, ulaznog otpora membrane, te prirode i karakteristika akcionih potencijala Recijusovih neurona pijavice, ispituju se efekti ovih aminokiselina i fenomen ekscitotoksičnosti – jedan od mehanizama nastanka oštećenja neurona kod neurodegenerativnih oboljenja. Elektrofiziološka istraživanja započeta ranijih godina u našoj laboratoriji, pokazala su da beta-N-oksililamino-L-alanin (BOAA), jedan od glavnih uzročnika neurodegenerativnog oboljenja neurolatirizma, u dozama od 10, 50 i 100 μM , izaziva izraženu depolarizaciju neurona, smanjuje ulazni otpor membrane, i povećava unutarćelijsku aktivnost jona natrijuma.

Dalja elektrofiziološka ispitivanja vode do beta-N-metilamino-L-alanina (BMAA), sredinske aminokiseline povezane sa zapadnopacifičkim kompleksom neurodegenerativnih bolesti - amitorofična lateralna skleroza/ Parkinsonizam–demencija (ALS/PD). Moguća povezanost ove aminokiseline sa neurodegenerativnim oboljenima dovela je do ekspanzije istraživanja u polju ekotoksikologije i uticaja ubikvitarnih cijanobakterija koje je proizvode. U našim istraživanjima, pokazali smo da BMAA, u dozama od 0,5, 1 i 3 mM, izaziva depolarizaciju i smanjuje ulazni otpor membrane Recijusovih neurona, povećava unutarćelijsku aktivnost natrijumovih i smanjuje unutarćelijsku aktivnost kalijumovih jona. U prisustvu 20 mM bikarbonata depolarizacija, izazvana ovom aminokiselinom, bila je četvorostruko veća, a ulazni otpor membrane za 74% smanjen. Utvrđeno je da je efekat BMAA sa bikarbonatom posredovan aktivacijom non-NMDA glutamatnih receptora, pošto blokatori non-NMDA glutamatnih receptora (CNQX) značajno smanjuju pomenute efekte.

Studije kojima se sada bavimo ispituju uticaj 2,4-diaminobuterne kisleine (DABA), sredinske ekscitatorne aminokiseline, koju takođe proizvode cijanobakterije, a koja tek odnedavno privlači sve veće interesovanje istraživača. Na našem modelu ova supstanca pokazala je daleko jače efekte na električna svojstva membrane Recijusovih neurona od ranije ispitivanih aminokiselina. Primenjena u dozama od 1, 3, 5 i 10 mM, dovodi do značajno veće depolarizacije i pada ulaznog otpora membrane. Takođe, primena 3, 5 i 10 mM DABA pokazuje fenomen dvofazne depolarizacije, koji do sada nije opisan u kontekstu dejstva ekscita-

tornih aminokiselina. Za razliku od prethodno ispitivanih sredinskih, ali i endogenih ekscitatornih aminokiselina, primena većih doza DABA dovodi do izostanka oporavka Recijusovih neurona, što ukazuje na izražena neurotoksična svojstva. Dalja ispitivanja usmerena su ka ispitivanju mehanizama koji leže u osnovi ovih efekata.

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

ELEKTROFIZIOLOŠKA ISPITIVANJA TRANSPORTNIH PROCESA U PROKSIMALNIM TUBULSKIM ĆELIJAMA BUBREGA

J. Nešović Ostojić, S. Kovačević, D. Čemerikić

Epitel bubrežnih proksimalnih tubula pripada propustljivom tipu epitela. Kod ovog tipa epitela, *zonula occludens* koja spaja ćelije nije nepropustljiva i deluje kao visoko sprovodljiv međućelijski put. Ovaj nisko-otporni epitel je definisan kao onaj u kome je otpor na protok jona manji kroz međućelijski put, nego kroz ćelijski put, bez obzira na apsolutnu vrednost otpora međućelijskog puta. Da su ćelije zaista električki spojene kroz propustljivu *zonulu occludens*, koja poseduje membranske jonske kanale, može da se zaključi iz opservacije da struja ubačena mikroelektrodom u jednu ćeliju proksimalnog tubula prelazi od ćelije do ćelije dužinom tubula.

Na bubrežni proksimalni tubulski epitel može se primeniti *Model ekvivalentnog električnog kola*. Luminalna i peritubulska membrana su električki spojene, dok *zonula occludens* sa međućelijskim prostorom predstavlja treću barijeru spoјenu električki paralelno. Električna interakcija između ovih serijski i paralelno spojenih barijera onemogućava odvojenu procenu jedne barijere bez razmatranja druge dve. Svaka barijera [luminalna ćelijska membrana (a), peritubulska ćelijska membrana (b), ili paracelularni šant (s)] može se opisati otporom (R_a , R_b , R_s pojedinačno)

i elektromotornom silom (emf_a , emf_b i emf_s pojedinačno); elektromotorna sila predstavlja potencijalnu razliku kroz barijeru, u odsustvu neto protoka struje kroz barijeru. Veličina emf zavisi od elektrogenetskih pumpi, jonskih konduktanci i jonskih gradijenata.

Na luminalnoj membrani proksimalnih tubulskih ćelija nalaze se proteinski nosači koji posreduju Na^+ -zavisni kotransport organskih supstancija. Glavni pokretač apsorpcije je aktivna Na^+-K^+ izmenjivačka pumpa, koja se nalazi na bazolateralnoj membrani, ali značajan deo jonskih flukseva prolazi pasivno kroz međućelijski spoj. Depolarizacija luminalne membrane je primarno rezultat promene elektromotorne sile, kao odgovor na otvaranje Na^+ -sprovodljivog puta (Na^+ -zavisni organski kotransport).

Naša istraživanja se odnose na ispitivanja uloge pojedinih kalijumskih kanala (KCNQ1, TASK2, TWIK-1) u Na^+ -zavisnom organskom kotransportu, metodama konvencionalne elektrofiziologije. U našim eksperimentima koristimo model dvostruko perfundovanog bubrega žabe (s obzirom da je pokazana velika anatomska i funkcionalna sličnost između bubrega amfibija i sisara). Mehanizam Na^+ -zavisnog organskog kotransporta amino kiselina prvi put je opisan u bubregu žabe, a kasnije i u bubrezima sisara. Prisustvo i značaj spomenutih kalijumskih kanala, procenjuje se poređenjem visine brze depolarizacije i brzine spore repolarizacije nastale nakon aplikacije aminokiseline alanina, sa visinom brze depolarizacije i brzine spore repolarizacije nastale pri istovremenoj aplikaciji alanina i specifičnog inhibitora kalijumskog kanala. Naša dosadašnja istraživanja su pokazala prisustvo TASK2 kalijumskog kanala na luminalnoj strani membrane proksimalnih tubulskih ćelija, a isključila su ulogu KCNQ1 kanala u Na^+ -zavisnom organskom kotransportu. Istraživanja detaljnije uloge TASK2 kalijumskog kanala u spomenutom organskom kotransportu, kao i potencijalna uloga TWIK-1 kanala u ovom transportu, predmet su naših budućih istraživanja.

MINI SIMPOZIJUM SAVREMENA DIJAGNOSTIKA I LEČENJE UZNAPREDOVALOG NEMIKROCELULARNOG KARCINOMA PLUĆA

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Služba za patohistologiju KCS

PATOHISTOLOŠKA DIJAGNOSTIKA NEMIKROCELULARNOG KARCINOMA PLUĆA

J. Stojić

Patohistološka dijagnoza nesitnoćelijskog karcinoma pluća (NSCLC) zasniva se na klasifikaciji SZO (Svetske Zdravstvene Organizacije) iz 2015. godine. Specifični tumorski podtip treba da bude dokazan imunohistohemijski (IHH), kako bi procenat NSCLC-NOS (neklasifikovanih) bio manji od 10%. Adekvatan tkivni materijal mora biti pripremljen za histološku dijagnozu i molekularno testiranje. Tumorska rebiopsija u periodu progresije bolesti treba da se planira u podgrupama tumora gde se očekuje moguća primena molekularne ili imunoterapije, kao što je treća generacija inhibitora receptora tirozin kinaze epidermalnog faktora rasta (EGFR TKI), protiv rezistentnih tumora koji imaju T790 mutaciju. Dve osnovne mutacije koje određuju primenu personalizovane terapije jesu EGFR i ALK (anaplastična limfom kinaza). EGFR testiranje preporučuje se kod svih bolesnika sa uznapredovalim NSCLC ali ne i kod bolesnika sa SCC (skvamocelularni karcinom), osim kod nepušača ili kod onih koji su pušili <15 paklo/godina. EGFR testiranje treba da se sprovede validnom metodologijom sa posebnim osvrtom na egzone 18-21 (jer se najčešće mutacije otkrivaju u egzonu 19-delecija, potom egzon 21 L858R tačkasta mutacija i egzon 20 T790 koji je ujedno odgovoran za rezistenciju na lekove). Rutinsko testiranje na ALK re-aranžman preporučuje se istovremeno sa EGFR testiranjem. Fluorescentna *in situ* hibridizacija (FISH) predstavlja ključ ALK testiranja. Preporučuje se multipli sistem genetskog testiranja (PCR), odnosno PCR ili reversna transkripciona PCR reakcija koja podrazumevaju obuhvatanje mnogobrojnih fuzionih gena i ograničena je na mogućnost ekstrakcije adekvatne nukleinske kiseline. IHH ima visok pozitivni i negativni prediktivni značaj za ALK fuzionisanje zbog čega se svaki uzorak mora potvrgnuti i ALK Fish testiranjem. U Evropi se ovaj metod koristi kao osnovni za primenu ALK TKI. Sličan pristup može da se primeni i u slučaju ROS1 fuzionog genetskog testiranja u onim centrima gde se očekuje moguća primena lekova iz ovoga domena. Sekvencioniranje sledeće generacije (NGS) omogućava

testiranje na prisustvo mutacija HER2, BRAF i MET. Fish kvantitativna metoda mora biti takođe dostupna za potvrdu MET genetske amplifikacije. IHH mora se obavezno uraditi pre testiranja na prisustvo EGFR ili BRAF mutacije. Takođe IHH treba da predstavlja obaveznu metodu za odabir bolesnika koji treba da se testiraju na prisustvo antitela programirane ćelijske smrti 1(PD-1) ili liganada programirane ćelijske smrti PD-L1 u cilju primene imunoterapije.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Klinika za pulmologiju KCS

HEMOTERAPIJA NEMIKROCELULARNOG KARCINOMA PLUĆA

A. Blanka Protić, T. Adžić Vukičević

Uznappedovali oblik (IIIB i IV stadijum) nesitnoćelijskog karcinoma pluća (NSCLC) je neizlečiva bolest. Osnovni terapijski ciljevi su poboljšanje kvaliteta života, kontrola simptoma bolesti i produžetak preživljavanja. Odabir terapije zavisi od histološkog tipa tumora (skvamo, neskvamo ili large cell karcinom), analize genetskih i imunoloških markera, (EGFR, ALK, ROS1, PD-L1), opšteg stanja pacijenta (PS), postojanja komorbiditeta i profila toksičnosti potencijalno primenjivanih lekova. Kod pacijenata dobrog opšteg stanja (PS 0 ili 1), nepoznatog ili negativnog EGFR, ALK, ROS1 i PD-L1 statusa predlaže se primena citotoksične hemioterapije. Prvi terapijski izbor predstavlja platinumski dublet (cisplatin ili karboplatin u kombinaciji sa vinorelbino, gemcitabinom, paclitaxelom, docetaxelom, irinotekanom ili pemetreksedom) uz ranu konkomitantu primenu palijativne terapije. Kod određenog broja pacijenata u slučaju da nema kontraindikacija savetuje se primena karboplatine i paklitaksela uz dodatak bevacizumaba. Ukoliko postoje kontraindikacije za primenu preparata platine može se primeniti neplatinumski dublet. Kod pacijenata lošijeg opšteg stanja (PS 2) savetuje se primena kombinovane citotoksične terapije, ili monoterapije ili palijativne terapije. Prva terapijska linija podrazumeva primenu 4 do 6 terapijskih ciklusa. Nakon prve terapijske linije može se preći na terapiju održavanja do pojave progresije bolesti ili toksičnih efekata ili se može ići na prekid terapije do pojave progresije bolesti. Terapija održavanja podrazumeva nastavak primene nepla-

tinumskog agensa primenjivane kombinovane hemioterapije (pemetreksed) ili primenu alternativnog neplatinumskog agensa. U drugoj terapijskoj liniji nakon pojave progresije bolesti ukoliko se održava dobro opšte stanje pacijenta (PS 0 ili 1) savetuje se primena docetaksela, inhibitora tirozin kinaze, pemetrekseda (neskvamocelularni NSCLC), nivolumaba ili atezolizumaba. Treća terapijska linija podrazumeva primenu inhibitora tirozin kinaze. U trećoj terapijskoj liniji ne savetuje se primena citotoksične terapije.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Klinika za pulmologiju KCS

MOLEKULARNA I IMUNOTERAPIJA NEMIKROCELULARNOG KARCINOMA PLUĆA

T. Adžić Vukičević

Savremena terapija uznapredovalog nesitnoćelijskog karcinoma (NSCLC) pluća (NSCLC) podrazumeva personalizovanu terapiju, odnosno, molekularnu i imunoterapiju, koja omogućava duže preživljavanje, manje neželjenih efekata i produženje perioda do progresije bolesti. Inhibitori receptora tirozin kinaze epidermalnog faktora rasta (EGFR TKI) u koje spadaju gefitinib, erlotinib i afatinib, predstavljaju prvu terapijsku liniju kod bolesnika sa aktiviranom EGFR mutacijom. Međutim, nakon 9 do 13 meseci primene ovih inhibitora, kod većine bolesnika beleži se progresija, zbog čega se preporučuje rebiopsija u cilju potvrde EGFR T790 mutacije, koja se smatra najčešćim uzrokom stečene rezistencije. Alternativna mogućnost tkivnoj biopsiji predstavlja tečna biopsija. Ukoliko se potvrdi T790 mutacija preporučuje se lečenje sa EGFR TKI treće generacije (osimertinib, merelinitinib, tagrisso). Ukoliko je tečna biopsija negativna, preporučuje se ponovo tkivna biopsija. EGFR T790 mutacija prisutna je kod približno 50 do 60% svih rezistentnih slučajeva. Kod bolesnika sa ALK (anaplastična limfom kinaza) pozitivnom mutacijom, preporučuje se kao prva linija terapije krizotinib, dvostruki ALK i MET TKI koji značajno produžava period do progresije bolesti u poređenju sa hemoterapijom (cisplatin/pemetreksed). Rezultati faze III Alex studije kod ALK pozitivnih NSCLC, preporučuju alektinib kao prvu terapijsku liniju jer je efikasniji i ima manja toksična dejstva. Nova generacija ALK inhibitora (ceritinib, alektinib, lorlatinib i brigatinib) pokazala je bolju efikasnost u slučaju postojanja CNS metastaza u poređenju sa krizotinibom. Imunoterapija predstavlja novinu u lečenju odmaklog stadijuma NSCLC. Od 2015. godine koriste se dva ključna inhibitora programirane ćelijske smrti-1 (PD-1), nivolumab i pembrolizumab, kao druga terapijska linija uznapredovalog NSCLC, a od 2016.g. drugi ključni inhibitor programirane ćelijske smrti-ligand 1 (PDL-1), atezolizumab. Pembrolizumab može da se koristi kao prva ter-

apijska linija kod bolesnika sa visokom ekspresijom PD-L1. Novija istraživanja su fokusirana na primeni imunoterapije u adjuvantnom režimu lečenja NSCLC kao i u kombinaciji sa hemo ili radioterapijom.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Klinika za pulmologiju KCS

PALIJATIVNO ZBRINJAVANJE BOLESNIKA SA UZNAPREDOVALIM NEMIKROCELULARNIM KARCINOMOM PLUĆA

D. Marić

Premda bi se moglo pretpostaviti da područje palijativne medicine nije podložno inovacijama i napretku koji bi se mogao meriti sa onim koji srećemo u oblasti medikalne onkologije, upravo je suprotno.

Još 2010.g. objavljivanje rezultata studije Temel i sar. označilo je prekretnicu u shvatanju palijativnog zbrinjavanja pokazavši da bolesnici sa uznapredovalim nemikrocelularnim karcinomom pluća (NSCLC) kod kojih je pored standardnog onkološkog lečenja paralelno primenjivano i rano palijativno zbrinjavanje (od trenutka postavljanja dijagnoze), imaju značajno bolji kvalitet života i da žive duže. Ova studija, zajedno sa još nekoliko randomiziranih kliničkih trajala, dovela je do toga da 2012.g. Ameriko udruženje za kliničku onkologiju objavi Privremeno kliničko mišljenje, kojim se preporučuje rana integracija palijativnog zbrinjavanja sa uobičajenim onkološkim lečenjem. Ovaj novi koncept palijativnog zbrinjavanja smenio je originalni model koji je palijativno zbrinjavanje izjednačavao sa zbrinjavanjem na kraju života.

Rezultati najnovijih istraživanja, doveli su do toga da nekadašnje Privremeno kliničko mišljenje preraste u Vođić kliničke prakse početkom ove godine. Osnovna preporuka vodiča je da bolesnici (i članovi porodice koji o njima brinu) sa uznapredovalim (ali i ranim) stadijumima bolesti treba na samom početku bolesti, bez obzira da li se leče bolnički ili ambulantno, da budu pregledani i od strane interdisciplinarnog tima za palijativno zbrinjavanje, te da ovo zbrinjavanje treba da bude primenjivano paralelno sa aktivnim lečenjem maligne bolesti.

Dakle, interdisciplinarno palijativno zbrinjavanje nedvosmisleno poboljšava ishod lečenja bolesnika sa rakom: bolesnici žive duže i osećaju se bolje. Veličina ovog uticaja je velika. Efekat palijativnog zbrinjavanja na produženje života prevazilazi onaj koji postižu toliko pominjani novi skupi lekovi. Postoji samo jedan problem: ne postoji adekvatan model koji bi učinio da ovako osmišljeno palijativno zbrinjavanje postane rutinski deo lečenja bolesnika sa rakom. Implementacija ovako koncipiranog palijativnog zbrinjavanja ostaje veliki izazov za zdravstvene sisteme širom sveta.

MINI SIMPOZIJUM NOVIJI DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI TRENDOWI U GLOMERULARNIM BOLESTIMA

Institut za patologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

PATOHISTOLOŠKI PREDIKTORI PROGRESIJE PRIMARNIH GLOMERULARNIH BOLESTI

G. Basta Jovanović

Cilj nefropatologa je da se u biopsijskom materijalu prepoznaju specifične patohistološke promene koje bi mogle sa jedne strane preciznije predvideti brzinu napredovanja, a sa druge ukazati na rizik od progresije dijagnostikovane bubrežne bolesti do terminalne bubrežne insuficijencije. Posebna pažnja poklinjena je tipovima glomerulonefritisa koji najčešće pokazuju hroničan tok (IgAN, PMGN, FSGS). Uvodjenjem imunohistohemije u rutinsku praksu u ovom smeru napravljen je veliki pomak. U slučajevima IgAN primena Oksfordska klasifikacija je dobila takodje veliki značaj. Određivanjem skora mezangijske hiperceularnosti koji je veći od 0.5, endokapilarne hiperceularnosti, segmentne glomeruloskleroze i izraženosti tubulske atrofije i skleroze intersticijuma utvrđeni su nezavisni činioci u proceni progresije bubrežne bolesti IgAN. Značajni imunohistohemijski markeri u priceni progresije IgAN su sCD89, TfR1 (transferin-receptor-1) i TGase2 (transglutaminaze 2), MBL, FSP1, NGAL i C4d pozitivno bojenje koje se pokazalo kao nezavistan faktor rizika za razvoj "end stage" bubrežne bolesti u IgAN. Ispitivanje C4d pozitivnosti se pokazalo i kao pouzdan marker u dijagnostici primarnog membranoznog glomerulonefritisa, naročito u samom početku bolesti kada je metod izbora za precizno razlikovanje PMGN kod (izražena C4d pozitivnost duž GBM) od minimalnih promena (nema ekspresije C4d duž GBM). U slučajevima FSGS pored Kolumbijske histološke klasifikacije korisni IHH markeri koji se koriste kao prediktori progresije u različitim pitovima FSGS su CD10, WT-1, Vimentina, Sinaptopodina, alfa-aktinina-4, GLEPP-1citokeretina (CK8-18, CK19), Ki-67 i TGF-β.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Klinika za nefrologiju KCS

PRIMARNI MEMBRANOZNI GLOMERULONEFRITIS

R. Naumović

Primarna membranozna nefropatija (PMN) je jedan od najčešćih uzroka nefrotskog sindroma (NS) odraslih. Histološki se karakteriše zadebljanjem glomerulske bazalne membrane koje je uzrokovano subepitelijalnom depozicijom imunskih kompleksa. Ove promene su difuzne i zahvataju sve glomerule. Znaci zapaljenja i proliferacije mezangijskih ćelija su odsutni ili minimalni. Najveći broj bolesnika sa PMN (oko 70%) ima cirkulišuća autoantitela IgG4 klase, specifična za fosfolipaza A2 receptor koji se nalazi na membranama podocita. Danas se smatra da su ova antitela odgovorna za nastanak PMN. Medjutim, kod oko 10% bolesnika sa PMN koji nemaju anti PLA2R antitela, dokazano je da patogenetsku ulogu u nastanku PMN imaju autoantitela specifična za trombospondin tip I (THSD7A). Kod nekih bolesnika sa PMN još uvek nisu identifikovana antipodocitna antitela koja su odgovorna za nastanak ove bolesti, što jednim delom objašnjava varijabilan klinički tok ove bolesti.

Klinički, 80% bolesnika sa PMN u momentu biopsije ima kompletan NS, a ostali bolesnici imaju proteinuriju manju od 3,5 g/dan. Klinički tok je varijabilan, tako da jedna trećina bolesnika i bez imunosupresivne terapije ima spontane remisije. Ovo se posebno odnosi na bolesnike kod kojih su bila odsutna ili u niskom titru prisutna anti-PLA2R antitela. S druge strane, jedna trećina bolesnika sa PMN ima progresivan klinički tok i ovi bolesnici tokom 10 godina razviju terminalnu insuficijenciju bubrega. Oko 30% bolesnikasa PMN, a nakon sprovedenog lečenja imaju neprogresivnu hroničnu bolest bubrega.

Sve bolesnike sa PMN treba lečiti simptomatskom terapijom (ACEi/ERB, diuretici, dijeta, antiagregacionaterapija) u cilju smanjenja proteinurije. Bolesnici sa visokim titrom anti-PLA2R/THSD7A antitela I proteinurijom >3,5 g/dan, zatim one koji nisu smanjili proteinuriju ispod 3,5 g/dan nakon 6 meseci simptomatske terapije, ili one bolesnike koji imaju komplikacije NS, treba razmatrati kao candidate za imunosupresivnu terapiju. Aktuelni protokoli lečenja podrazumevaju primenu steroida, ciklofosfami-

da, kalcineurinskih inhibitora, a u najtežim slučajevima i promenu anti CD20 monoklonskih antitela.

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

BIOPSIJSKI NALAZI KOD PEDIJATRIJSKIH BOLESNIKA SA SUMNJOM NA BOLEST GLOMERULA – TRIDESETOGODIŠNJE ISKUSTVO JEDNOG CENTRA

*N. Stajić, G. Basta Jovanović, J. Lipkovski Marković, J. Putnik, S. Radojević Škodrić,
A. Paripović, R. Bogdanović*

Dijagnoza glomerulskih bolesti postavlja se najčešće na osnovu pozitivne porodične anamneze, fizikalnog pregleda ili nalaza u urinu. I pored toga, razlikovanje glomerulskih od hroničnih tubulointersticijskih bolesti može biti otežano. Iako tubulointersticijske bolesti ne izazivaju proteinuriju, gubitak nefrona može prouzrokovati sekundarnu glomerulosklerozu koja, ponekad, dovodi do proteinurijeneftotskog ranga. Teške vaskularne promene, kao što je maligna hipertenzija ili trombotička mikroangiopatija, mogu biti praćeni hematurijom i proteinurijom i tako podsećati na primarne bolesti glomerula. Zbog toga postavljanje dijagnoze bolesti glomerula, obično zahteva i biopsiju bubrega.

Analizom registra biopsija bubrega Odeljenja nefrologije Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije "Dr Vukan Čupić" utvrdili smo da je u periodu od 24. februara 1986. do 24. februara 2016. godine učinjena 1171 perkutana biopsija bubrega. Sumnjana bolest glomerula bila je postavljena kod 1091 bolesnika. Biopsija bubrega je kod ostalih 80 bolesnika urađena zbog sumnje na hemolitičkouremski sindrom, druge oblike vaskulitisa osim sistemskog eritemskog lupusa i Henoch Schonleinnefritisa, akutno oštećenje bubrega, tubulointersticijski nefritisi i kongenitalne poremećaje u razvoju bubrega.

U grupi bolesnika sa sumnjom na bolest glomerula izolovana proteinurija bila je indikacija za biopsiju bubrega kod 46 bolesnika, perzistentna mikroskopska ili rekurentna makroskopska hematurija kod 265 bolesnika, blaga do umerena proteinurija udružena sa mikroskopskom ili makroskopskom hematurijom kod 79 bolesnika. Kod ostalih bolesnika postojala je klinička sumnja na određeni tip glomerulonefritisa ili hereditarne nefropatije (hipokomplementemija, purpura, kriterijumi za sistemski eritemski lupus, senzoneuralna gluvoća, proteinurija nefrotskog ranga).

Pregled biopta bubrega metodom optičke mikroskopije i imunofluorescence i, mnogo ređe, elektronske mikroskopije, sprovedene u Institutu za patologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu. Patohistološki nalaz kod bolesnika sa izolovanom proteinurijom u najvećem procentu odgo-

varao je mezangijumskoj proliferaciji (78%) dok su mnogo ređe nađeni membranoproliferativni glomerulonefritis tip I (10%), fokalno segmentna glomeruloskleroza (10%) i Alportov sindrom (2%). Bolesnici sa perzistentnom mikroskopskom ili rekurentnom makroskopskom hematurijom imali su patohistološki korelat u vidu IgA nefropatije u 81% bolesnika dok je kod 19% nađen mezangioproliferativni glomerulonefritis. Kod bolesnika sa slabom do umerenom proteinurijom i perzistentnom mikroskopskom ili rekurentnom makroskopskom hematurijom 56% je imalo mezangioproliferativni glomerulonefritis, 27% IgA nefropatiju i 17% membranoproliferativni glomerulonefritis. Klinička sumnja na određeni tip glomerulonefritisa u kontekstu drugih pozitivnih anamnestičkih, fizikalnih i laboratorijskih nalaza uglavnom je potvrđivana biopsijom bubrega.

Patohistološki pregled je i dalje najznačajniji postupak u postavljanju dijagnoze glomerulskih bolesti. Njegova uloga je posebno važna kod bolesnika sa proteinurijom, hematurijom ili proteinurijom i hematurijom, kod kojih ne postoje drugi pozitivni klinički, laboratorijski ili anamnestički podaci. Zbog toga smatramo da je neophodno da ovaj postupak bude kompletan, odnosno da elektronska mikroskopija bude dostupan i rutinski deo ispitivanja kod bolesnika kod kojih za nju ima indikacija.

Institut za patologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

PATOHISTOLOŠKA DIJAGNOZA RENALNIH LEZIJA KOD PARAPROTEINEMIJA

Lj. Bogdanović

Monoklonske gamapatije (MG) (paraproteinemije, disproteinemije) se sastoje od heterogene grupe oboljenja koja najčešće nastaju zbog klonalne proliferacije plazma ćelija ili proliferacije B limfocita u sklopu limfoproliferativnih bolesti. U većini slučajeva proliferišuće ćelije nastavljaju da luče imunoglobulin (Ig) koji u krvi i u urinu može da se prepozna kao monoklonski Ig (monoklonski (M) protein) koji može da sadrži teške (γ , μ , α , ϵ ili δ) i laki lanac (k ili λ), samo laki lanac, ili ređe samo teški lanac. Postoji širok spektar MG koje se protežu od premalignih procesa (monoklonske gamapatije neutvrđenog značaja (MGUS)) do maligniteta (multipli mijelom, Waldenstrom makroglobulinemija). Taloženje monoklonskog Ig (direktan mehanizam) ili aktivacija alternativnog puta kompleksa putem monoklonskog Ig (indirektan mehanizam) uzrok su nastanka bubrežnih oboljenja. Kako bi se ukazalo na činjenicu da, iaoko osoba ima MGUS (a ne malignitet), su renalne lezije i dalje posledica M proteina, i stoga imaju veliki uticaj na praćenje i prognozu, uveden je termin monoklonska gamapatija sa renalnom značajnošću (MGRS). Taloženje monoklonskog Ig može biti u glomer-

ulima (proliferativni glomerulonefritis (GN) sa depozitima monoklonskog Ig, imunotaktoidna glomerulopatija, fibrilarni GN, C3 glomerulopatija sa MG), u tubulima (nefropatija izazvana kristalima, proksimalna tubulopatija lakih lanaca, histiocitoza sa deponovanjem kristala) i u glomerulima, tubulima i krvnim sudovima (amiloidoza, bolest taloženja monoklonskog Ig). Diferencijalna dijagnoza ovih entiteta je teška, te je za određivanje tačne prirode lezije i procene ozbiljnosti bubrežne bolesti neophodna biopsija bubrega uz detaljan pregled morfoloških promena optičkom mikroskopijom (OM), imunofluorescencijom (IF) i elektronskom mikroskopijom (EM) uz korelaciju sa kliničkim parametrima. IF i EM su od velikog značaja pri određivanju specifične MGRS lezije. Na osnovu ultrastrukturnog izgleda depozita (organizovani ili neorganizovani) MGRS lezije mogu da se podele na dve velike kategorije. Za IF je potrebno koristiti panel antitela koja su specifična za različite lake lance i Ig koji omogućavaju da se jasno procene sastav i klonalnost depozita.

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

PARAPROTEINEMIJE - ULOGA NEFROLOGA U DIJAGNOSTICI I LEČENJU

S. Simić Ogrizović

Abnormalni paraproteini koje sekretuju određeni klonovi B ćelija mogu se taložiti i u sve strukture bubrega što se manifestuje širokim spektrom bubrežnih lezija od tubulopatija kao što je Fanconi sindrom do spektra glomerularnih bolesti koje se klinički prezentiraju različitim stepenom proteinurije i poremećaja bubrežne funkcije. Ove poremećaje klinički prepoznaju nefrolozi te u svakodnevnoj praksi sve češće učestvuju u njihovoj diferencijalnoj dijagnozi u odnosu na druge glomerulopatije i u saradnji sa hematolozima u definisanju tipa paraproteinemija.

Multipli mijelom je najčešća monoklonska gamapatija (MG) koja zahvata bubreg, međutim u porastu je broj bubrežnih bolesti povezanih sa drugim MG. Dijagnostikovanje ovih bolesti je komplikovano jer se u serumu bolesnika pogotovo starijih sa proteinurijom, često sreću paraproteini. Zbog toga je biopsija bubrega na nefrološkim odeljenjima uz detaljnu hematološku evaluaciju od ključnog značaja za dijagnostikovanje tipa paraproteinemije koja je povezana sa renalnom lezijom.

U poslednjih par godina iskristalizovan je pojam monoklonske gamapatija sa renalnom značajnošću (MGRS) koji se definiše kao uzročna veza između oštećenja bubrega i taloženje sekretovanih monoklonskih imunoglobulina (MIg) ili njihovih fragmenata u tkivo bubrega. Ovi depoziti koju dovode do glomerulopatije mogu biti organizovani

ili neorganizovani. Kod glomerulopatija sa organizivanim depozitima oni mogu biti bilo kao amiloidoza uzrokovana fibrilarnim lakim ili teškim lancima (HL) ili kombinacijom jednih i drugih, krioglobulinemija ili imunotaktoid glomerulopatija. MGRS je veoma važno izdvojiti od monoklonske gamapatije neutvrđenog značaja (MGUSa) jer je terapija u MGRS neophodna a ponekad i hitna u cilju sprečavanja oštećenja bubrega do terminalne faze dok u MGUSa ona nije neophodna. U bolesnika sa suspektom MGRS neophodno je ispitati karakteristike MG, njene izotipove, i da li odgovara očitij limfoidnoj i/ili plazmocitnom poremećaju. Kako MGRS može biti povezana sa nižim nivoom cirkulišućih monoklonskih proteina, potrebno je uraditi imunofikaciju, elektroforezu proteina i određivanje slobodnih lakih lanaca u serumu i urinu da bi se povećala senzitivnost. Biopsija bubrega je i ovde od ključnog značaja u diferencijalnoj dijagnozi tipa MGRS. Skorašnji napredak u tretmanu sa efikasnijom i preciznijom hemoterapijom kao i transplantacija stem ćelijama je poboljšala kako opštu prognozu tako i prognozu bubrega mnogih pomenutih paraproteinemija.

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

MULTIPLI MIJELOM I DRUGE IMUNOPROLIFERATIVNE BOLESTI: SAVREMENI DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI STANDARDI

J. Bila

Od prvih opisanih slučajeva bolesnika sa multiplim mijelomom polovinom devetnaestog veka, bilo je potrebno da prođe čitav jedan vek istraživačkog rada do uvođenja laboratorijskih metoda tipa elektroforeze i imuno-elektroforeze seruma i uzorka 24h urina, koje i danas predstavljaju zlatni standard dijagnostike imunoproliferativnih oboljenja kao što su monoklonska gamapatija (MGUS), amiloidoza lakih lanaca (AL amiloidoza), Waldenstromova makroglobulinemija, i bolest teških lanaca. Uvođenje metoda molekularne biologije (klonalnost plazmocita dokazana ekspresijom specifičnih membranskih i intracelularnih antigena metodama protočne imunološke citometrije i imunohistohemije; kvantitativno određivanje koncentracije lakih lanaca u serumu; molekularno-genetske analize poput fluorescentne in-situ hibridizacije) doprinelo je značajno preciznijoj dijagnostici i definisanju individualnog prognostičkog profila bolesnika od neposrednog uticaja na terapijski izobog i tok bolesti.

Obzirom na nezadovoljavajući terapijski efekat standardne hemioterapije, u lečenju obolelih od multiplog mijeloma, ali i drugih imunoproliferativnih bolesti poput AL amiloidoze, poslednjih 20 godina se primenjuje koncept

visokodozne hemioterapije praćene autologom transplantacijom matične ćelije hematopoeze. Dalji napredak u lečenju imunoproliferativnih bolesti je postignut uvođenjem novih terapijskih modaliteta kao što su imunomodulatorni lekovi, inhibitori proteazoma, inhibitori histon deacetilaze i monoklonska antitela, sa krajnjim ciljem postizanja kompletne remisije kao osnovnog prognostičkog parame-

tra dužine ukupnog preživljavanja. Time je inicirano partnerstvo navedenih vidova lečenja u cilju postizanja maksimalnog terapijskog efekat. Rezultat ovakvog terapijskog pristupa je značajno poboljšanje kvaliteta života obolelih od imunoproliferativnih bolesti i višestruko produženje ukupnog preživljavanja čime ove bolesti poprimaju karakteristike dobro kontrolisanog hroničnog stanja.

MINI SIMPOZIJUM

SLUČAJNO OTKRIVENE TUMORSKE PROMENE - ŠTA DALJE?

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

SOLITARNI PLUĆNI NODUS - DIJAGNOSTIČKA DILEMA KOD SLUČAJNO DETEKTOVANIH PROMENA

R. Stević, N. Čolić

Solitarni plućni nodusi (SPN) se najčešće otkrivaju slučajno na radiografiji i kompjuterizovanoj tomografiji (CT) grudnog koša. Diferencijalna dijagnoza solidnih SPN je široka, od benignih tumora, inflamatornih lezija i karcinoma pluća do drugih malignih stanja. Rastući broj slučajno detektovanih SPN je posledica sve češće primerene HRCT u djagnosotici promena u plućima. Radiološka procena SPN ostaje jedna od najčešćih i najtežih dijagnostičkih dilema u torakalnoj radiologiji. Nekoliko radioloških karakteritika, i na CT i radiografiji može pomoći u postavljanju dijagnoze ili sugerisati da li je lezija benigna ili maligna. To uključuje 1) veličinu, 2) brzinu rasta, 3) prisutnost kalcifikata, 4) karakteristike ivica, 5) unutrašnju strukturu, i 6) lokalizaciju. Postoje četiri radiološka znaka koji ukazuju na benignost: 1) kalcifikacije u nodusu na radiografiji ili CT-u koja je bilo centralno, difuzna, oblika kokice ili laminarna, 2) mast unutar nodusa na CT je vrlo specifična za hamartom, 3) nutritivna arterija i drenažna vena ukazuju na arteriovensku malformaciju, 4) subpleuralna senka sa uvrnutom bronhovaskularnom peteljkom i zadebljalom susednom pleurom je karakteristična za kružnu atelektazu. Stabilnost na radiografiji dve ili više godina ukazuje na benignost. Smernice za praćenje SPN se prvenstveno baziraju na veličini nodusa i faktorima rizika za malignitet. Solidni SPN manji od 8 mm mogu se pratiti pomoću smernica predloženih od strane Fleischnerovog društva. Sve odluke treba da se baziraju na multidisciplinarnoj odluci koja uzima u obzir i izbor pacijenta.

Zaključak: ne postoje univerzalno prihvaćene smernice za dijagnostičko evaluaciju SPN. Optimalno praćenje treba da omogući pravovremenu resekciju svih nodusa koji su najverovatnije maligni i izbegavanje nepotrebne operacije benignih čvorova.

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

SLUČAJNO OTKRIVENE LEZIJE U JETRI - DALJA DIJAGNOSTIČKA EVALUACIJA

D. Mašulović, A. Filipović, M. Zakošek, D. Bulatović

Slučajno detektovane tumorske promene, bez specifičnih za organ vezanih simptoma nazivaju se incidentalne lezije. Poslednjih godina sve češće se detektuju. Tako i jetra nije izuzetak. Enormno brz tehničko tehnološki razvoj radioloških modaliteta imidžinga nesumnjivo je veoma zaslužan za ovo. Tako, savremeni radiološki aparati imaju veoma dobru prostornu rezoluciju te postaju senzitivni u detekciji čak i subcentimetarskih promena. No, uprkos stalnom razvoju *imaginga* brojne dileme i dalje perzistiraju.

U ovom radu ukazaćemo: sa kojim se etičkim i stručnim dilemama susreće radiolog kada slučajno otkrije tumorsku leziju jetre, koja je cena dopunskih pretraga i neizvestnosti bolesnika kada se suoči sa saznanjem da ima novootkrivenu bolest, do kakvih zaključaka su došli oni koji u svojim serijama imaju višegodišnji follow-up incidentalno otkrivenih lezija jetre? Koliko unapred definisani, ciljani, personalizovani pregledi mogu biti limitirajući faktor u karakterizaciji lezija u jetri i šta biva sa radiološkim izveštajima? Koliko pouzdano novotkrivenu promenu u jetri pri ovim sve češće primenjivanim pregledima možemo okarakterisati i kako je prikazati/neprikazati u radiološkim izveštajima? Ukazaćemo na smernice za menadžment incidentalnih promena jetre koje je dalo Američko udruženje radiologa. Ovo udruženje je kroz svoje velike serije dalo najveći broj odgovora na temu incidentalnih tumorskih lezija u jetri. Govorićemo o koracima u menadžmentu, koji nam u značajnom procentu slučajeva pomažu u razrešenju mnogih dijagnostičkih dilema. Razmatraće se koje su to incidentalne promene od kliničkog značaja a koje ne? Šta raditi sa incidentalnim promenama u jetri u uslovima urgentnih stanja? Ukazaćemo na neophodnost multidisciplinarnog pristupa i značaj kliničkih analiza u cilju razrešenja dijagnostičkih dilema i sledstvenog terapijskog tretmana. Sugerisaćemo da u svakodnevnoj praksi incidentalno otkrivene lezije treba razmatrati u kontekstu opšteg kliničkog statusa pacijenta, a odluka o potrebi za praćenjem, dopunskim pregledima i dodatnim analizama u svakom pojedinačnom slučaju mora biti prilagođena konkretnim kliničkim okolnostima (životna

dob bolesnika, komorbiditeti, faktori rizika, laboratorijski parametri).

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

INCIDENTALOMI NADBUBREGA - SAVREMENA RADIOLOŠKA EVALUACIJA

A. Đurić Stefanović

U kliničkoj praksi se susrećemo sa dve grupe pacijenata: prvu, manju grupu, čine bolesnici sa kliničkom slikom adrenalne endokrinopatije, a drugu, znatno veću, pacijenti bez kliničkih manifestacija poremećaja funkcije nadbubrega, kod kojih se nekom od „cross-sectional” radioloških metoda (transabdominalnim ultrazvukom, kompjuterizovanom tomografijom, ili magnetnom rezonancom), rađenom iz različitih indikacija, slučajno otkriju patološke, najčešće fokalne promene u nadbubregu, (incidentalomi nadbubrega). Ovakve fokalne lezije nadbubrega se slučajno otkriju u oko 5-10% svih odraslih osoba pregledanih nekom od navedenih radioloških metoda. Najčešće se radi o nefunkcionalnim adenomima. Najveći dijagnostički i terapijski problem incidentalomi nadbubrega predstavljaju u onkoloških bolesnika, jer su nadbubrežne žlezde često sedište hematogenih metastaza različitih malignih tumora, a u prvom redu karcinoma pluća. U tom smislu, od velikog je značaja za radiologe da budu detaljno upoznati sa protokolima koji su nam na raspolaganju za pouzdanu karakterizaciju fokalnih lezija nadbubrega kompjuterizovanom tomografijom (CT) i magnetnom rezonancom (MR). Osnovna histološka karakteristika adenoma nadbubrega koja se koristi za radiološku karakterizaciju ovih lezija je visok intracelularni sadržaj lipida. Na ovoj osobenosti adenoma se zasniva primena native CT serije sa merenjem denziteta fokalne lezije i tzv. „chemical shift” metode, odnosno „in-and-out-phase” T1 MR sekvence, koje su nezaobilazne kao prvi korak u protokolima CT i MR pregleda u cilju karakterizacije tipičnih adenoma bogatih lipidima. Brzo ispiranje intravenski datog kontrasta je druga osobenost adenoma nadbubrega koja ih razlikuje od sekundarnih i primarnih malignih tumora (koji se odlikuju sporijim ispiranjem kontrasta u odloženoj fazi). Zbog toga je procena brzine ispiranja kontrasta u postkontrastnim CT i MR serijama drugi deo protokola pregleda, koji može da omogućiti pouzdano razlikovanje adenoma siromašnih lipidima od malignih tumora nadbubrega. Poznavanje morfoloških karakteristika (oblik, veličina, ograničenost i homogenost), koje karakterišu adenome, odnosno maligne tumore nadbubrega, a jasno se vizualizuju kompjuterizovanom tomografijom i magnetnom rezonancom, takođe značajno doprinose pouzdanosti radiološkoj karakterizaciji incidentaloma nadbubrega.

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

SAVREMENI STAVOVI U KARAKTERIZACIJI SLUČAJNO OTKRIVENIH FOKALNIH LEZIJA BUBREGA

B. Marković Vasiljković

Fokalne lezije bubrega najčešći su asimptomatski nalaz prilikom ultrazvučnih, CT i MR pregleda abdomena koji se prema brojnim studijama slučajno otkriju kod 13-27% pregledanih pacijenata. Većina slučajno detektovanih promena na bubrezima su proste ciste bez kliničkog značaja. Ostale slučajno otkrivene, tkivne i tkivno - cistične nodulsne promene zahtevaju ciljanu dijagnostičku evaluaciju. Poslednjih decenija, jedna polovina do dve trećine tumora bubrega otkrivaju se na ovaj način. Tzv. tri-fazni CT pregled je zlatni standard za detekciju i stadiranje tumorskih promena bubrega. Razlikovanje benignih od malignih promena pa i nekih tipičnih histo-morfološko-radioloških entiteta uglavnom je moguće CT pregledom. Međutim, kada su lezije malih dimenzija i nekonkluzivnog UZ ili CT nalaza u daljoj evaluaciji postoji nekoliko mogućnosti. Prva je multiparametarski MR pregled gde su pored ostalih, difuzione i odložene dinamske sekvence najsenzitivniji pokazatelj maligniteta. Kontrastni UZ pregled visoko je senzitivan u dijagnostici cista bubrega kategorije Bosniak 3. Kod nedeterminisanih lezija malih dimenzija i kod pacijenata sa visokim operativnim rizikom indicirano je radiološko praćenje. Ovakvim stavom u radiološkoj evaluaciji fokalnih lezija bubrega smanjuje se broj perkutanih biopsija i hirurške ablacije benignih promena. Zahvaljujući ranom otkrivanju i karakterizaciji, malignomi bubrega manji od 3cm danas se pet puta češće otkrivaju nego pre dve decenije. Time je značajno produžen period preživljavanja odnosno stopa izlečenja pacijenata sa niskogradusnim malignomima bubrega.

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

PANKREASNE PROMENE KAO UZGREĐAN NALAZ - ŠTA SA NJIMA?

A. Ivanović

Pankreasni incidentalomi se definišu kao mase koje se slučajno otkrivaju na imidžing studijama kod asimptomatskih pacijenata ili pacijenata sa simptomima potpuno drugačijim od organa gde je masa slučajno otkrivena. Incidencija pankreasnih incidentaloma varira među studijama. U jednoj od serija sa 333 asimptomatskih donora bubrega, otkrivena su dva pankreasna incidentaloma (0,6%). Japansko iskustvo na uzorku od čak 39.785 asimptomatskih ispitanika za PET kancer skrining potvrdilo je šest slučajeva

neočekivanih karcinoma pankreasa (0,01%). Neke studije sugerišu da je njihova incidenca u porastu. Kada je reč o pankreasnim incidentalomima, osnovni cilj imidžinga je razlikovanje benigne od maligne prirode lezije. Postoji generalna ideja među radiolozima i onkolozima da rani tretman incidentaloma vodi ka većoj stopi kurabilnosti i prolongirano preživljavanje. Procenat malignih pankreasnih incidentaloma je prema nekim studijama visok čak do 32%, što je procentualno više od incidentaloma otkrivenih u jetri, bubrezima i nadbubrezima. Sa druge strane, stopa maligniteta pankreasnih incidentaloma kod asimptomatskih pacijenata je značajno niža u odnosu na pacijente sa

klinički suspektim pankreasnim karcinomom (75,9%). Upoređujući TNM stadijume, grupe sa pankreasnim incidentalomima pokazale su značajno veću proporciju pacijenata sa nižim stadijumima (stadijum I oko 34,4% prema 10,4%) i statistički značajno manje pozitivnih limfnih nodusa. Stopa preživljavanja kod pacijenata sa slučajno otkrivenim lezijama pankreasa posle adekvatne hirurške intervencije takođe je značajno viša u odnosu na simptomatske pacijente. Imajući u vidu sve ove činjenice, u poslednje vreme se pridaje veliki značaj incidentalomima pankreasa kao i agresivniji pristup dijagnostičkom imidžingu u njihovom otkrivanju.

MINI SIMPOZIJUM IZAZOVI U DIJAGNOSTICI I LEČENJU INFLAMATORNIH BOLESTI CREVA

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

ULOGA BIOMARKERA U DIJAGNOSTICI I LEČENJU INFLAMATORNIH BOLESTI CREVA

D. Mijač, S. Đuranović, D. Bojić, Đ. Čulafić, D. Popović, M. Krstić, G. Janković, V. Pravica,
M. Marković

Inflamatorna bolest creva (IBC) predstavlja grupu poremećaja koje karakteriše hronična i recidivirajuća inflamacija digestivnog trakta nepoznate etiologije. Dva glavna oblika IBC uključuju Kronovu bolest (KB) i ulcerozni kolitis (UK). Poslednjih godina, u svetu se ispituju različiti laboratorijski biomarkeri kao parametri markeri aktivnosti bolesti, kako bi se utvrdili najjednostavniji i najmanje invazivni parametri koji se mogu koristiti za praćenje terapijskog efekta i u naučne svrhe. Oni za cilj imaju pre svega da obezbede objektivnu procenu aktivnosti bolesti, da prate efekat terapije, predvide nastanak relapsa bolesti, kao i da se izbegnu invazivne metode (endoskopske) koje su veoma neprijatne za pacijenta. Pored toga biomarkeri bi trebalo da budu pouzdani, precizni i dostupni pacijentu i lekaru. Osnovi laboratorijski parametri inflamacije koji su nezamenljivi u dijagnostikovanju i lečenju pacijenata sa IBC su ujedno i nespecifični, kao što su C reaktivni protein, sedimentacija eritorcita u prvom satu, leukociti, fibrinogen, trombociti, albumin, ali i fekalni kalprotektin i laktoferin. Danas postoji veoma izražena tendencija individualizovanog pristupa lečenja kompleksnim bolestima kakva je IBC. Zahvaljujući genetskim istraživanjima polimorfizama gena u celokupnom genomu (*engl. genome-wide association studies, GWAS*) koji nastaju usled izmene pojedinačnih nukleotidnih baza (*engl. single nucleotide polymorphisms, SNP*), u poslednjih desetak godina je identifikovano preko 160 genskih lokusa koji se dovode u vezu sa nastankom KB i UK, od kojih su čak 110 lokusa zajednički za oba klinička entiteta. U tom smislu, ispitivanje polimorfizama pojedinih gena dovelo je do definisanja specifičnih genskih biomarkera koji bi mogli da pomognu u dijagnostici, klasifikaciji bolesti, prognozi i praćenju terapijskog odgovora.

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

PROCENA AKTIVNOSTI INFLAMATORNIH BOLESTI CREVA

S. Đuranović

Inflamatorne bolesti creva (IBC) su idiopatske bolesti koje prolaze kroz faze remisije i egzacerbacije u svom toku. Uopšteno govoreći terapijski cilj je uvođenje ovih pacijenata u remisiju. Danas se terapijski ciljevi, a samim tim i remisija IBC definišu na nekoliko nivoa: klinički, laboratorijski, endoskopski i histopatološki. Slično tome i aktivnost IBC se procenjuje kombinacijom kliničkih i laboratorijskih parametara, upotrebom endoskopskih i drugih vizualizacionih metoda (Rtg, MDCT, NMR), kao i patohistološkom analizom i stepenovanjem izraženosti promena. Klinički parametri uključuju širok spektar simptoma i znakova bolesti, ali treba istaći bol u stomaku, učestale prolivaste stolice sa ili bez primesa krvi, gubitak na telesnoj masi, kao i generalni osećaj slabosti i/ili malaksalosti. Laboratorijski parametri uključuju parametre krvne slike, zapaljenske parametre, parametre za procenu postojanja stepena i vrste anemije, kao i određivanje nivoa fekalnog kalprotektina. Endoskopska procena je danas značajno tehnološki unapređena, tako da pored standardne gornje i donje endoskopije, na raspolaganju imamo mogućnost vizualizacije sluzokože celog tankog creva (bežična video kapsula endoskopija i balon asistirana enteroskopija). Vizualizacione dijagnostičke metode obuhvataju i NMR i MDCT abdomena i male karlice, enterografiju, enterokliznu i MRCP. U proceni aktivnosti IBC značajno mesto danas zauzima i patohistološko gradiranje stepena inflamacije i drugih promena koje mogu nastati u sklopu IBC. U proceni aktivnosti hroničnog ulceroznog kolitisa danas se najčešće koriste tzv. Truelove Witts skor i Mayo skor koji sublimiraju brojne napred pomenute parametre. U proceni endoskopske aktivnosti ulceroznog kolitisa najviše se koriste Baron skor i Mayo endoskopski subskor. U proceni aktivnosti Kronove bolesti se koristi CDAI indeks („*Crohn's disease activity index*“), kao i Harvey-Bradshaw indeks. U proceni endoskopske aktivnosti Kronove bolesti najviše se koristi CDEIS skor (*Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*). Procena aktivnosti IBC je od najvećeg značaja u planiranju adekvatnog terapijskog pristupa kod

ovih pacijenata što vodi smanjenju kumulativnog oštećenja digestivnog trakta.

*Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu
Klinički ošdek za gastroenterologiju i hepatologiju Interne klinike, KBC
Zvezdara*

TERAPIJSKI CILJEVI I STRATEGIJA U LEČENJU INFLAMATORNIH BOLESTI CREVA

M. Protić Nedeljković

Inflamatorne bolesti creva su hronične, progresivne, imunološki posredovane bolesti, koje tokom godina dovode do ozbiljnog oštećenja funkcije creva i značajnog-pogoršanja kvaliteta života. Daskorašnje strategije lečenja koje su se zasnivale na kontrolisanju simptoma bolesti nisu značajno uticale na promenu prirode bolesti¹. Novije studije 2,3 pokazale su da lečenje endoskopskih – mukoznih lezija u IBC, nezavisno od simptoma rezultira značajno manjim strukturnim oštećenjima creva. Internacionalna Organizacija za studije IBC (IOIBD) dala je 2015. Godine po 12 preporuka za ciljano lečenje ulceroznog kolitisa (UK) i Kronove bolesti (KB) koje se odnose na kontrolu simptoma, vremenske odrednice endoskopskih pregleda, željeni endoskopski skor, primenu drugih radiografskih metoda (CT i NMR enterografiju), primenu neinvazivnih bioloških markera kao i ulogu histološke remisije bolesti. Ono što je posebno istaknuto u ovim preporukama je tzv. subjektivni (pacijentov) terapijski ishod (PRO) 4. Ultimativni cilj ovog pristupa lečenja je poboljšanje kvaliteta života. U ulceroznom kolitisu krajnji PRO 5 cilj je prestanak rektalnog krvarenja i normalizacija broja i konzistencije stolica. U Kronovoj bolesti – nestanak

abdominalnog bola i normalizacija stolica. Ovo su istovremeno i kriterijumi 1 IOIBD za kliničku remisiju UK i KB. Endoskopska remisija definisana je kao popuno izostajanje ulceracija i kontaktnog krvarenja kod UK, kao i nepostojanje ulceracija u KB.

Vreme će pokazati da li će primena ovog novog terapijskog algoritma dovesti do željenog cilja – poboljšanja kvaliteta života i promenu prirode bolesti.

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

SPECIJALNE SITUACIJE U LEČENJU PACIJENATA SA INFLAMATORNIM BOLESTIMA CREVA - TRUDNOĆA I MALIGNITETI

A. Sokić Milutinović

Prevalenca inflamatornih bolesti creva (IBC) je visoka u mladih osoba tako da su dileme vezane za fertilitet i trudnoću veoma česte. Kada se bolest nalazi u remisivnoj

fazi fertilitet pacijenata sa IBC jednak je onom u opštoj populaciji. Ipak, pacijenti sa IBC imaju manji broj dece pre svega zbog kao rezultat lične odluke. Naime, pacijenti su u celini nedovoljno informisani o mogućnostima i potencijalnim rizicima trudnoće, kao i o uticaju lekova koje uzimaju na fertilitet i trudnoću. Kronova bolest može smanjiti fertilitet kao posledica prethodnih hirurških zahvata ili zbog perianalne bolesti i inflamatornog procesa u maloj karlici. Lekovi koji se koriste u lečenju IBC ne utiču na fertilitet žena dok sulfasalazin kod muškaraca može dovesti do reverzibilne oligospermije. U trudnoći je zabranjena upotreba metotreksata, dok se azatioprin, kortikosteroidi i mesalazini smatraju bezbednim u toku trudnoće i dojenja. Upotreba bioloških lekova je dozvoljena do 24 nedelje u slučaju infliximaba, odnosno 33 nedelje za pacijentkinje na adalimumabu, mada savremene studije pokazuju da davanje ovih lekova do kraja trudnoće (ukoliko je postojala vitalna indikacija majke) nije dovelo do povećanog broja neželjenih ishoda.

Maligniteti kod pacijenata sa IBC nastaju kao posledica dugotrajne, hronične inflamacije ili kao posledica upotrebe određenih vrsta lekova. Karcinomi povezani sa dugotrajnom inflamacijom su kolorektalni, adenokarcinom tankog creva, karcinom analnog kanala, holangiokarcinom i limfomi gastrointestinalnog trakta (GIT). Rizik od nastanka karcinoma izvan GIT u celini nije povećan kod pacijenata sa IBC, izuzev za karcinom pluća, mokraćne bešike i kože kod pacijenata sa Kronovom bolesti, odnosno rizika za leukemiju i karcinom žučnih puteva u ulceroznom kolitisu. Pacijenti na terapiji tiopurinima imaju u određenim situacijama povećan rizik za nastanak karcinoma i limfoma, posebno kod osoba starijih od 65 godina i mladih muškaraca koji nemaju antitela na Epstein Bar virus. Lečenje pacijenata sa ranije dijagnostikovanom malignom bolesti zahteva multidisciplinarni pristup gastroenterologa i onkologa.

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

OPORTUNISTIČKE INFEKCIJE I VAKCINACIJA - ULOGA INFEKTOLOGA U LEČENJU PACIJENATA SA INFLAMATORNIM BOLESTIMA CREVA

G. Stevanović

Inflamatorne bolesti creva predstavljaju značajnu oblast u gastroenterologiji, kako po ozbiljnosti bolesti, tako i po ukupnom broju obolelih. Poslednjih godina broj obolelih koji se uspešno leče je u porastu. Kako se u osnovi radi o imunološki posredovanim bolestima koje se prezentuju digestivnom simptomatologijom, jasno je da na početku bolesti postoji značajno diferencijalno dijagnostičko preklapanje sa digestivnom bolestima (prolivima infektivne

etiologije), te se na prvom mestu obaveza infektologa da kod svake dugotrajnije, a pogotovu recidivirajuće epizode proliva misli i na inflamatorne bolesti creva. Ne treba zaboraviti da mnogi crevni patogeni mogu uspešnije da se nasele na sluznicu koja je već oštećena osnovnom imunološkom bolešću te komplikuju tok i lečenje osnovne bolesti.

Ipak u uslovima savremene gastroenterologije najveći doprinos infektologa u lečenju bolesnika sa inflamatornim bolestima creva je povezan sa primenom bioloških lekova. Kako ovi lekovi značajno smanjuju imunološki odgovor (što je terapijski vrlo bitno sa stanovišta kontrole osnovne bolesti), posebno produkciju značajnih proinflamatornih citokina, postoji realna opasnost da se pojedini infektivni agensi izmaknu imunološkoj kontroli. Ovo se na prvom mestu odnosi na *M. tuberculosis*, koji je široko rasprostra-

njeni patogen i u dobrom delu populacije je prisutan u formi primarnog afekta koji je pod kontrolom imunološkog sistema. U primarnom afektu su često prisutni bacili koji su u uspavanoj formi i koji se nakon gubitka imunološke kontrole mogu aktivirati i uzrokovati aktivnu bolest. U ovim okolnosti ključna uloga infektologa je pre svega u saradnji sa gastroenterologom u proceni rizika prisustva latentne tuberkuloze, a zatim i donošenje odluke o pravilnom zbrinjavanju. Naravno pravilan pre terapijski skrining u najvećem procentu smanjuje rizik od razvoja aktivne tuberkuloze. Ipak njena pojava je moguća. Takođe moguće su i reaktivacije drugih latentnih infekcija uključujući i virusne, te je procena infektologa o riziku razvoja infekcije značajna za planiranje terapije i njeno uspešno vođenje.

MINI SIMPOZIJUM SAVREMENI PRISTUP BOLESNICIMA SA SINDROMOM IRITABILNOG KOLONA

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
KBC Bežanijska kosa

PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI U NASTANKU SINDROMA IRITABILNOG KOLONA - OD ULOGE MOZGA DO GENETIKE

B. Filipović

Patofiziologija sindroma iritabilnog creva (IBS) još uvek nije u potpunosti razjašnjena, ali je poznato da je priroda samog poremećaja multifaktorijalna. Najčešće pominjani patofiziološki mehanizmi u nastanku IBS su: izmenjen motilitet gastrointestinalnog trakta, visceralna hipersenzitivnost, poremećaji na nivou moždano crevne osovine, promene u sastavu crevne mikroflore, preterani rast bakterija u crevima, osetljivost na hranu, malapsorpcija ugljenih hidrata i lokalna minimalna inflamacija na nivou sluznice creva. Moždano crevna osovina i crevno moždana osovina predstavljaju vrlo kompleksan dvosmerni sistem sačinjen od brojnih fundamentalnih elemenata centralnog nervnog sistema, neuroendokrinog i neuroimunog sistema, simpatičkog i parasimpatičkog autonomnog nervnog sistema, enteričkog nervnog sistema i crevnog mikrobioma. Poremećaji moždano crevne osovine na bilo kom pomenutom nivou mogu biti odgovorni za nastanak IBS i njegovu polimorfnu simptomatologiju. Merenjem protoka kroz određene regione mozga tehnikom funkcionalne magnetne rezonance tokom distenzije rektuma kod pacijenata sa IBS nađene su povišene zone aktivacije u prednjoj cingulatnoj kori, amigdaloidnim jedrima i dorzomedijalnom frontalnom korteksu u poređenju sa zdravim osobama i obolelim od ulceroznog kolitisa. Osobe koje nemaju IBS adekvatnije aktiviraju zone inhibicije bola. To bi moglo da predstavlja genetsku predispoziciju za pojavu IBS. Kliničke studije su pokazale da više od 33% pacijenata sa IBS ima porodičnu opterećenost za pojavu ove bolesti. Takođe, nađeno je da monozigotni blizanci značajno češće obolevaju od IBS nego dizigotni. Proučavano je više od 60 različitih gena za koje se smatra da imaju ulogu u nastanku IBS. Najčešći odgovorni geni su geni za serotonski transporter, α adrenergički receptor, IL 10 i tumor nekrosis faktor α . Razumevanje patogeneze IBS je značajno zbog aktuelnog pristupa u lečenju ovog poremećaja koji bi bio usmeren ka suštinskom patofiziološkom mehanizmu, a ne samo ka otklanjanju simptoma.

Katedra za biohemijski inženjering, Tehnološko - metalurški fakultet,
Univerzitet u Beogradu

CREVNA MIKROBIOTA I SINDROM IRITABILNOG KOLONA

M. Rajilić Stojanović

Crevna mikrobiota je ekosistem izuzetne kompleksnosti koja je kod svakog pojedinca sastavljena od oko 500 stotina vrsta predstavnika bakterija, arhija i eukarija. Mikrobiota aktivno učestvuje u mnogim metaboličkim transformacijama koje su od značaja za digestivno, ali i sistemsko zdravlje čoveka. Oboleli od sindroma iritabilnog kolona (SIK) imaju specifičan sastav mikrobiote creva, iako zbog velike varijacije između pojedinaca još uvek nije moguće precizno odrediti markere disbioze karakteristične za SIK. Postoje jasne indikacije da je relativni udeo bakterija i arhija koje učestvuju u razgradnji ugljenih hidrata prisutan u drugačijem relativnom odnosu kod zdravih i obolelih od SIK-a. Tako su bakterije rodova *Dorea*, *Blautia*, *Bifidobacterium* i *Faecalibacterium* kao i arhija *Methanobrevibacter* markeri disbioze karakteristične za SIK. Poremećaj sastava komponenata crevne mikrobiote koji učestvuju u fermentaciji rezistentnih ugljenih hidrata može da objasni uspeh FODMAP terapije. Drugi terapijski modaliteti koji takođe imaju za cilj promenu sastava ili metaboličkog proizvoda crevne mikrobiote su terapije probioticima, prebioticima ili specijalnom vrstom antibiotika poput rifaksimina. Statistički značajan uspeh ovakvih terapija u odnosu na placebo tretman ukazuje na značaj mikrobiote za razvoj SIK simptoma. Pored proizvodnje metabolita, poput gasova koji direktno izazivaju simptome, mikrobiota aktivno učestvuje i u sintezi signalnih molekula na relaciji mozak-crevo poput serotonina. Istraživanja su pokazala da je prisustvo određenih komponenata mikrobiote neophodno za sintezu serotonina u enterohromafin ćelijama, ukazujući da poremećaj sastava mikrobiote može da ima implikacije ne samo na digestiju već i na prateće psihičke simptome SIK-a. Uprkos relativno velikoj heterogenosti rezultata, izvesno je da će poznavanje mikrobiote biti jedan od značajnih faktora za dijagnozu, tretman ali i stratifikaciju pacijenta obolelih od SIK-a u budućnosti.

NOVINE U DIJAGNOSTICI SINDROMA IRITABILNOG KOLONA

S. Đuranović

Funkcionalni poremećaji gastrointestinalnog trakta (GIT) su razlog za oko 30% od svih gastroenteroloških pregleda i konsultacija. Smatra se da od nekog oblika funkcionalnog poremećaja creva boluje od 10-20% odraslih osoba, a značajno veća incidenca i prevalenca je u zapadnom svetu. Ovaj poremećaj ima 2 do 3 puta više žena nego muškaraca iz do sada neobjašnjivih razloga. Oko polovina pacijenata ima tegobe pre 35. godine života. Funkcionalni poremećaji GIT-a su klasifikovani prema gastrointestinalnim simptomima koji su povezani sa poremećajem motiliteta, visceralnom hipersenzitivnošću, izmenjenom funkcijom sluzokože, izmenjenim imunološkim sistemom, poremećajem crevne mikrobiote i/ili poremećajem u CNS. Funkcionalni poremećaji GIT-a se prema Rome IV kriterijumima označavaju kao poremećaji u interakciji između GIT-a i mozga ("Disorders of gut-brain interaction"). Dijagnostički kriterijumi bazirani na simptomima su dati u Rome IV klasifikaciji funkcionalnih poremećaja GIT-a. Prema ovim kriterijumima svi funkcionalni poremećaju GIT-a se mogu klasifikovati u 8 kategorija: (A) Ezofagealni; (B) Gastroduodenalni; (C) Crevni; (D) Abdominalni bol uslovljen centralnim poremećajem; (E) Žučne kesice i Odii sfinktera; (F) Anorektalni; (G) Dečiji funkcionalni poremećaji GIT-a (neonatus /odojče); (H) Dečiji funkcionalni poremećaji GIT-a (deca/adolescenti). U grupi crevnih poremećaja je sindrom iritabilnog creva (SIC), sa podgrupama koje obuhvataju SIC sa predominantnom konstipacijom, SIC sa predominantnom dijarejom, SIC sa mešanim poremećajem crevnog pražnjenja i neklasifikovan SIC. Pored SIC u grupu funkcionalnih poremećaja creva se klasifikuju i funkcionalna konstipacija, funkcionalna dijareja, funkcionalna abdominalna nadutost/distenzija, nespecifični funkcionalni poremećaj creva i opioididima indukovana konstipacija. Dijagnostički pristup svim pacijentima sa suspektnim funkcionalnim bolestima creva obuhvata kliničko, laboratorijsko, endoskopsko i patohistološko isključivanje organskog uzroka postojeće simptomatologije. Pravilno klasifikovanje različitih funkcionalnih bolesti creva, a posebno grupisanje različitih kategorija SIC, omogućava standardizaciju terapijskog pristupa i dalje istraživanje etiologije i patogeneze ovih kompleksnih kliničkih entiteta.

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA SINDROMA IRITABILNOG KOLONA

D. Popović

Diferencijalna dijagnoza sindroma iritabilnog kolona (IBS) je veoma raznolika, obzirom da bolesnici sa mnogim gastroenterološkim bolestima mogu imati slične tegobe. Bolesti na koje treba obratiti pažnju u svakodnevnoj kliničkoj praksi su mikroskopski kolitis, hronične zapaljenjske bolesti creva (IBD) i neuroendokrini tumori. Mikroskopski kolitis se karakteriše hroničnim vodenastim prolivima, a dijagnoza se postavlja biopsijama kolona. Javlja se kod starijih od 60 godina. Razlikuju se dve forme - limfocitni i kolageni kolitis, pri čemu je kolageni kolitis češći kod žena. Mikroskopski kolitis se javlja u 7,5% pacijenata koji se ispituje zbog hronične dijaree. IBD pre svega Kronova bolest je retka bolest koja se češće javlja u razvijenim zemljama, Severnoj Evropi, Americi i kod Jevreja. Kliničku sliku karakteriše pojava prolivastih stolica i bolova u trbuhu, zbog čega je važna diferencijalna dijagnoza u odnosu na IBS- D tip. U cilju postavljanja dijagnoze i diferenciranja u odnosu na IBS potrebno je uraditi fekalni kalprotektin, kao i kolonoskopiju sa terminalnom ileoskopijom. Obzirom da je bolest veoma često lokalizovana u tankom crevu, potrebna je i dijagnostika u vidu CT ili NMR enterografije. Neuroendokrini tumori- karcinoid tankog creva je jedna od retkih diferencijalno dijagnostičkih stanja potencijalno povezanih sa IBS. Karcinoid tankog creva je u preko 70% slučajeva lokalizovan u ileumu. U kliničkoj slici dominiraju bolovi u trbuhu i prolivaste stolice. Veoma često se može javiti i karcinoidni sindrom. U dijagnostičkom postupku, osim endoskopskih i radiografskih procedura koje vizualizuju tanko crevo, treba uraditi i nivo serotonina i hromogranina A u serumu, kao i vrednost 5 HIAA u urinu. Osim navedenih bolesti, sigurno da u diferencijalnoj dijagnozi IBS treba misliti i na celijakiju, divertikulozu kolona, pa i karcinom kolona.

SAVREMENA TERAPIJA SINDROMA IRITABILNOG KOLONA

S. Lukić

Sindrom iritabilnog kolona (IBS) je veoma čest funkcionalni poremećaj gastrointestinalnog sistema. Prema rezultatima različitih studija u Sjedinjenim američkim državama oko 20% odrasle populacije ima simptome IBS. IBS se najčešće javlja kod radno sposobnog stanovništva, zbog čega je lečenje pacijenata sa IBS od primarnog značaja za svaki zdravstveni sistem. Obzirom na veoma složen

patofiziološki mehanizam u nastajanju tegoba i terapijski pristup je kompleksan. U zavisnosti koja grupa tegoba dominira kliničkom slikom, kao i od intenziteta tegoba, primenjuje se i određena terapija. Oslobadjanje od stresa je terapija izbora kod lakših oblika IBS, dok se kod oblika sa intenzivnim tegobama koristi terapija tricikličnim antidepressivima, blokatori prezimanja serotonina, kao i psihoterapija, pre svega hipnoterapija. Bolesnicima koji imaju predominantno opstipaciju preporučuje se primena laksativa. Uloga antagonista 5-HT₃ receptora i agonista 5-HT₄ receptora je diskutabilna. Alosteron (5-HT₃ antagonist) se preporučuje u terapiji težih oblika IBS-D kod žena, ali kao ozbiljno neželjeno dejstvo ima ishemijski kolitis i opstipaciju. Agonista 5-HT₄ receptora Tegaserod ima pozitivno dejstvo kod žena sa IBS-C i IBS-M tipom bolesti, ali i ne-

željena dejstva u vidu proliva i bolova u trbuhu. U terapiji IBS sa opstipacijom se koriste i Lubiproston, selektivni aktivator hloridnih kanala i Linaklotid, agonista receptora za guanilatnu ciklazu. Terapijski pristup bolovima u trbuhu se sastoji u primeni spazmolitika, od kojih je najčešće primenjivan Mebeverin. Novije studije ukazuju na pozitivan spazmolitički efekat otilonium bromida, kao blokatora kalcijumskih kanala. Obzirom na veliki uticaj crevne mikroflore na nastanak bolesti, u terapiji IBS sve više koriste antibiotici sa minimalnim sistemskim dejstvom, kao što je Rifaximin i različiti probiotički preparati. Savremena terapija IBS podrazumeva i primenu dijeta sa smanjenom količinom fermentabilnih oligo-, di-, monosaharida i poliola- FODMAPS.

MINI SIMPOZIJUM CIROZA JETRE KAO SISTEMSKA BOLEST

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

CIROZA JETRE - DEFINICIJA, DIJAGNOZA I KLINIČKE KARAKTERISTIKE

R. Ješić Vukićević

Prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije ciroza jetre se histopatološki karakteriše zamenom normalnog tkiva jetre ožiljnim tkivom, fibroznim pregradama-septumima i formiranjem regenerativnih nodusa. Cirroza je posledica hroničnih bolesti jetre, poslednji stadijum oštećenja parenhima jetre i/ili žučnih puteva.

Pored ovih morfoloških promena dolazi i do promećaja u cirkulaciji, što vodi nastanku portne hipertenzije (PH) i njenim brojnim direktnim i indirektnim posledicama.

Današnjim napretkom medicine ranje shvatanje o cirozi kao ireverzibilnom procesu, zamenjena su nova saznanjima o cirozi kao dinamičkom - potencijalno reverzibilnom procesu.

U osnovi postoje su dve klasifikacije ciroze morfološka i etiloška, danas postoji i klasifikacija prema hepatičnom venskom gradijentu pritiska (HVPG).

Sa kliničkog stanovišta etiološka klasifikacija je važna i prihvatljiva. Najčešći uzročnici ciroze su hronični virusni hepatitisi (C, B, drugi virusi), alkoholna i nealkoholna bolest jetre. Ostali ređi su autoimune, metaboličke, genetske, toksične, jatrogene bolesti, bolesti bilijarnog sistema, opstrukcija venskog odvodnog sistema jetre i bolesti nepoznatog porekla.

Najnovija klasifikacija ciroze jetre zasniva se na proceni PH tj. merenju HVPG i podeli ciroze na kompenzovanu (KC) i dekompenzovanu cirozu (DC).

Vrednosti HVPG <6 mmHg odgovaraju stadijumu bolesti sa fibrozom jetre, bez ciroze i bez kliničkih manifestacija.

Vrednosti HVPG od 6 -10 mmHg odgovaraju 1. a >10 mmHg odgovaraju 2. stadijumu KC, bez variksa i ascitesa. HVPG >10 odgovara 3. stadijumu KC sa variksima i bez ascitesa.

Ako je ovaj pritisak > 12 mmHg to odgovara 1. stadiju DC sa pojavom krvarenja ali bez encefalopatije i > 16 mmHg odgovara 2. stadijumu DC praćene bakterijskim infekcijama i hepatorelnim sindromom.

Simptomi i znaci ciroze su brojni i raznovrsni, posledici-

ca su procesa koji dovode do nastanka portne hipertenzije i hepatocelularne insuficijencije, klinički se manifestuju pojavom; variski, ascitesa, žutice, splenomegalije, encefalopatije, koagulopatije dovodeći tako do poremećaja u skoro svim organima i sistemima: gastrointestinalnom, pulmonalnom, renalnom, endokrinom, kardiloškom i koštano-mišićnom sistemu, zatim hematološkim, neurološkim komplikacijama i promenama na koži. Najozbiljnije su svakako krvarenja, infekcije, oštećenje mozga i nastanak hepatocelularnog karcinoma.

Dijagnoza ciroze u kliničkoj praksi zasniva se na iscrpnoj anamnezi, kliničkom nalazu, biohemijskim testovima, imadžing, endoskopskim i histološkim nalazima.

U zavisnosti od etiologije, stepena težine bolesti i nastalih komplikacija ciroza jetre ima različite kliničke i biohemijske karakteristike. U kliničkoj praksi se koriste testovi koji su pokazatelji: hepatocelularne nekroze, holestaze, biosintetske i ekskretorne funkcije jetre, kao i određivanje broja krvnih elemenata. Koriste se i brojni neinvazivni testovi za procenu fibroze i ciroze, i posebni testovi za procenu stepena oštećenja jetre i procenu funkcionalnog kapaciteta jetre. Tu su scoring sistemi CP (Child-Pugh scor) CP i MELD (Model for End-Stage Liver Disease) koji nam daju procenu prognoze bolesti.

Pored laboratorijskih testova, koriste se UZ, CT, MRI, uglavnom nedovoljno senzitivne u detekciji rane ciroze. Ukoliko je na raspolaganju elastografija (fibro, akustična ili magnetna) može pomoći u potvrdi dijagnoze.

Zlatni standard za dijagnozu ciroze ostaje biopsija jetre i histopatološki pregled.

Prevenција, rana dijagnoza, monitoring i individualizovana -ciljana-antifibrinogena terapija su osnovni principi u otkivanju i lečenju pacijenata sa hroničnim bolestima jetre. U end- stage fazi ciroze transplantacija jetre ostaje jedina kurativna terapija.

Predložena su četiri klinika d stadijuma ciroze, stadijumom 1 i 2 reprezentuje kompenzovanu fazu ciroze a stadijumom 3 i 4 dekompenzovanu fazu ciroze jetre. Stadijumi se karakterišu: 1) odsustvom ascitesa i variksa, 2) odsustvom ascitesa a prisustvom variksa bez krvarenja, 3) postojanjem ascitesa sa ili bez ezofagealnih variksa, i stadijum 4) sa krvarenjem iz variksasa sa ili bez ascitesa.

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

KOMPLIKACIJE CIROZE JETRE NA DIGESTIVNOM TRAKTU

T. Milosavljević

Jetra je jedan od najvažnijih organa u čovekovom organizmu. Ciroza jetre je hronična, više ili manje dugotrajna i neizlečiva bolest. Ona razara ćelije jetre i na njihovom mestu stvara masno ili vezivno tkivo. Jetra postepeno gubi svoju funkciju. Zbog otežanog protoka venske krvi kroz jetru razvija se kolateralna cirkulacija na više specifičnih mesta u organizmu (hemoroidalne vene, vene jednjaka, trbušne potkožne vene).

U digestivnom sistemu promene izazvane hroničnom insuficijencijom jetre i portnom hipertenzijom odnose se na promene funkcija gastrointestinalne sluznice – u smislu propustljivosti, funkcije digestivne mukoze kao crevne barijere, kao i u smislu složenog imunskog organa.

Nedavne studije pokazale su potencijalne mehanizme koji objašnjavaju kako promene u gastrointestinalnom mikrobiomu utiču na količinu i sastav žučnih soli. Uz napredovanje bolesti jetre i ciroze, prisutna je disbioza u ileumu i kolonu, pored smanjenja koncentracije žučnih soli u crevima zbog insuficijencije jetre. Ovo dovodi do dramatičnog pomeranja sastava mikrobiote ka Firmicutima, naročito Clostridium klasteru, i povećanju proizvodnje deoksiholne kiseline. Unošenje alkohola ubrzava ove procese kod osoba sa i bez ciroze. Ovakva složena dešavanja mogu da utiču na intestinalnu i sistemska inflamaciju, dok se pogoršava disbioza.

Interakcija između žučnih kiselina, alkohola, ciroze i disbioze je važan odnos koji utiče na intestinalnu barijeru i sistemska inflamaciju, što zauzvrat određuje napredovanje ukupnog procesa bolesti. Ove interakcije i uticaj najčešće korišćenih terapija za bolesti jetre mogu da budu dragocen primer razjašnjenja patogeneze procesa zapaljenja u digestivnom sistemu.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Klinika za nefrologiju KCS

HEPATORENALNI SINDROM – DIJAGNOZA I LEČENJE

M. Laušević, M. Kravljača, V. Brković, M. Milinković, R. Naumović

Hepatorenalni sindrom (HRS) je akutno oštećenje bubrega (AOB) koje nastaje kao završni stadijum složenih mehanizama u čijoj osnovi je pogoršanje funkcije jetre kod bolesnika sa cirozom i ascitesom.

Kod bolesnika sa cirozom jetre i ascitesom rezistentnim na lečenje diureticima incidenca HRS je oko 20%. Učestalost HRS se povećava sa vremenom proteklom od dijagnoze ciroze jetre i njenom progresijom, a kod bolesnika na

listi čekanja za transplantaciju jetre je skoro 50%. Osim kod bolesnika sa cirozom, HRS se javlja i kod bolesnika sa akutno nastalom insuficijencijom jetre.

Zahvaljujući pre svega boljem poznavanju patofizioloških mehanizama i kvalitetnijem lečenju, u današnje vreme je prisutan trend smanjenja učestalosti HRS. Međutim, mortalitet obolelih je i dalje visok. HRS tip I se odlikuje naglim početkom i pogoršanjem bubrežne funkcije, sa smanjenjem klirensa kreatinina na manje od 50% početne vrednosti u periodu kraćem od 2 nedelje i multiorgan-skom disfunkcijom. Ima lošu prognozu sa mortalitetom oko 90% u prvih 90 dana. Ovaj tip HRS može da se pojavi spontano, ali češće posle precipitirajućeg događaja, poput infekcije, gastrointestinalnog krvarenja, hiruške intervencije, alkoholnog, toksičnog ili ishemijskog hepatitisa. Tip II HRS karakteriše postepeniji napredak i umereniji stepen bubrežne disfunkcije. Pouzdani testovi za dijagnozu HRS nisu dostupni, pa pojava AOB kod bolesnika sa cirozom jetre zahteva isključivanje drugih poznatih faktora poput pre-renalnih faktora, glomerulonefritisa i obstruktivne uropatije.

Lečenje HRS podrazumeva primenu farmakoterapije (vazokonstriktorni lekovi, diuretici, albumini), transjugularnog intrahepatičnog portosistemske šanta, zamenu bubrežne funkcije intermitentnim ili kontinuiranim postupcima, arteficialnu zamenu funkcije jetre i transplantaciju jetre. Metode za zamenu bubrežne funkcije predstavljaju terapiju premošćenja do transplantacije jetre, ali nema dokaza da one poboljšavaju preživljavanje bolesnika koji nisu kandidati za transplantaciju jetre.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Klinika za pulmologiju KCS

HEPATOPULMONALNI SINDROM - ŠTA ZNAMEO, A ŠTA BI ŽELELI DA ZNAMEO

V. Žugčić

Hepatopulmonalni sindrom (HPS) predstavlja poremećaj oksigenacije arterijske krvi usled intrapulmonarne vazodilatacije (IPVD) uzrokovane oboljenjem jetre. Vaskularna komponenta obično se sastoji iz lokalizovane ili difuzne dilatacije plućnih kapilara, ili, što je mnogo ređe, pleuralne ili intrapulmonalne arterio-venske komunikacije.

Najčešće oboljenje jetre koje dovodi do HPS je ciroza jetre, bez obzira na njenu etiologiju, mada se HPS može javiti i u drugim hroničnim, pa čak i akutnim, oboljenjima jetre. Poremećaj razmene gasova u plućima se karakteriše hipoksemijom, koja može varirati od blage do vrlo teške. Prisutna je izražena razlika u alveolarnim i arterijskim parcijalnim pritiscima kiseonika (PA-a,O₂). Za HPS je karakteristično da nikada nije prisutna retencija ugljen-dioksida sa hiperkapnijom.

HPS se najbolje dijagnostikuje kontrastnom ehokardio- grafijom ili perfuzionom scintigrafijom pluća korišćenjem $^{99m}\text{TcMAA}$. Mogu se koristiti i CT plućna angiografija ili HRCT. Međutim, ovi metodi mogu dati uvid u oblik i ras- prostranjenost krvnih sudova, ali je njihova dijagnostička vrednost još uvek nije precizno ustanovljena. Smanjenje difuzijskog kapaciteta pluća za ugljen-monoksid (DLCo) je uobičajeni funkcionalni marker bolesti.

Nijedna studija sa različitim tipovima medikamena- ta nije pokazala konstantno poboljšanje oksigenacije ili smanjenje IPVD. Kod bolesnika sa HPS i izraženom hi- poksemijom, indikovana je primena dugotrajne oksigeno- terapije u kućnim uslovima. Što se tiče interventnih i hi- rurških metoda, u određenom broju slučajeva korišćeni su transjugularni intrahepatični portosistemiški šant (TIPS) i kavoplastika, sa nekonzistentnim rezultatima. Transplanta- cija jetre dovodi do potpune rezolucije HPS u preko 80% slučajeva.

*Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
Pejsmejker centar KCS*

CIROTIČNA KARDIOMIOPATIJA - UTICAJ NA LEČENJE I PREŽIVLJAVANJE

S. Pavlović

Problem kardiomiopatije kod pacijenata sa narušenom funkcijom jetre se može posmatrati iz oba ugla: pacijenti sa cirozom jetre kod kojih se otkriva poremećaj funkcije srca i pacijenti sa kardiomiopatijom kod kojih dolazi do naru- šavanja ili pogoršanja već ranije narušene jetrine funkcije.

Kod većine bolesnika sa cirozom jetre nivo srčane mase nije izmenjen, ali se dugoročno promene moraju dogoditi zbog hiperdinamičkog srčanog statusa u cirozi, sa povećanim udarnim volumenom, srčanom frekvencijom, i uma- njenim sistemskim perifernim otporom. Ova srčana dis- funkcija se često naziva i "cirotična kardiomiopatija" što označava stanje donekle različito od onoga koje vidamo u alkoholičarskoj cirozi, gde retencija vode i natrijuma ranije daju sliku srčanog popuštanja. Funkcionalno dolazi do porasta pritiska u desnom srcu, plućnim arterijama, levoj pretkomori, uz porast kapilarnog pritiska. Nezavisno se mogu posmatrati direktni srčani aspekti sistolne disfunk- cije, dijastolne disfunkcije, poremećaja provođenja i stva- ranja srčanih impulsa. Sa druge strane postoji veliki broj ekstrakardijalnih razloga poremećaja srčane funkcije u ci- rozi u koje pre svega spada disfunkcija autonomnog nerv- nog sistema. Pored ovoga postoji i uticaj kardiodepresora, pa se kod grupe alkoholične ciroze registruju i poremećaj funkcije β adrenergičkih receptora, disfunkcija plazmatske membrane i porast CO. Kao kardiodepresori se prepozna- ju i endoksini, endotelini, citokini i žučne kiseline.

Klinička slika kardiomiopatije kod bolesnika sa ciro- zom jetre različite etiologije ostaje dugo bez značajnijih simptoma, ali je neophodno već kod potvrde dijagnoze ci- roze usmeriti pažnju i na moguću kardiomiopatiju.

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

MONITORING I LEČENJE POREMEĆAJA KOAGULACIJE U CIROZI JETRE

D. Antić

Jetra igra važnu ulogu u procesu hemostaze, shodno tome da je primarno mesto sinteze većine faktora neop- hodnih kako za koagulaciju tako i za fibrinolizu. Ciriza jetre dugo vremena je predstavljala stanje koje je smatrano da nosi visok rizik od krvarenja međutim novija istraživa- nja ukazuju da kod pacijenata sa cirozom dominira stanje tzv balansirane hemostaze koje se karakteriše adekvat- nim vrednostima trombina i redukovanim nivoima kako prokoagulantnih tako i antikoagulantnih faktora. U tom smislu javljaju se promene u vrednostima parametara pri- marne hemostaze (povećani nivoi von Willebrand-ovog faktora, smanjeni nivoi ADAMTS-13 disintegrina, trom- bocitopenija) i koagulacije (povećanje nivoa faktora VIII, a smanjenje nivoa antitrombina III, proteina C i S i proko- agulantnih faktora II, V, VII, IX, X, XI i XII) i fibrinolize (sniženi nivoi plazminogena, TAF inhibitora i alfa2 antil- plazmina i uvećani nivoi PAI 1).

Standardni testovi za procenu rizika od krvarenja kod bolesnika sa cirozom jetre uključuju određivanje vrednosti PT, INR i APTT. Kako su ovi testovi nedovoljno osetljivi na nivo antikoagulantnih faktora u plazmi, oni stoga i ne daju tačne podatke o proceni izmenjene hemostatske rav- noteže. Zbog toga intenzivno se sprovode istraživanja koja procenjuju značaj tromboelastografije kod tih bolesnika koja pruža mogućnost brže procene globalne hemostazne aktivnosti kod tih bolesnika.

Kako je jedna od najozbiljnijih komplikacija kod bo- lesnika sa cirozom jetre, a koja je vezana za poremećaj koagulacije, pojava venskog tromboembolizma u toku su istraživanja koja favorizuju primenu profilaktičke antiko- agulantne terapije. Primena navedene terapije pokazala je potencijalni uticaj i na smanjenja broja dekompenzacija kao i na progresiju stepena ciroze sprečavajući mikroishe- mijske promene.

Imajući u vidu sva navedena pitanja posebna pažnja će se posvetiti implementaciji aktuelnih svetskih vodiča u svakodnevnu kliničku praksu uz poseban akcenat na me- sto novih dijagnostičkih metoda koje pokazuju nivo glo- balne hemostaze kod bolesnika sa cirozom jetre.

METABOLIZAM KOSTI U CIROZI JETRE

M. Šumarac Dumanović

Lečenje komplikacija ciroze jetre je značajno napredovalo poslednjih godina, došlo je do dužeg preživljavanja i povećanja kvaliteta života ovih bolesnika. Uprkos tome, neke od komplikacija se i dalje nedovoljno tretiraju, posebno one koje nisu direktno vezane za funkciju jetre. Osteoporoza je jedna od retkih komplikacija ciroze koja nije rešena ni transplantacijom jetre, jer se gubitak kostiju i dalje povećava imunosupresivnom terapijom. Poznato je da jetra zauzima ključnu poziciju u modulaciji ugljenih hidrata, proteina i lipidnog metabolizma. U isto vreme, jetra igra ključnu ulogu u metabolizmu minerala i rastu. Zato je i očekivano da su hronični poremećaji jetre uključeni u spisak bolesti koje se smatraju potencijalnim uzrocima osteoporoze. Hepatičnu osteodistrofiju (HOD) čine heterogene bolesti kostiju koje uključuju i osteoporozu i osteomalaciju. Postoje literaturni podaci i dokazi o tome da je gubitak kostiju primordijalni poremećaj u ranim stadijumima hepatičnog oboljenja. Nedostatak vitamina D se javlja kasnije, a osteomalacija se smatra uznapredovalom manifestacijom. Postoji neslaganje u pogledu uzroka gubitka kostane mase. Neke studije su pokazale da je smanjenje formiranja kostiju preovlađujuće oštećenje kod remodeliranja kostiju, dok su druge pokazale da je povećana resorpcija kostiju glavni uzrok gubitka kostiju u HOD-u. Holestaza može biti dodatna komponenta koja doprinosi razlikama u zaključcima pojedinih istraživanja, čak i u oboljenjima koja nisu praćena izraženom holestazom. Neke od studija ukazuju i na postojanje nižih nivoa IGF-I. Značaj endokrine i autokrine / parakrine uloge IGF-I, kao i smanjenog formiranja kosti u holestazi je potvrđeno u pacova nakon ligature žučnih puteva. Pored smanjenja zapremine kostiju (BV / TV), ove životinje su pokazale i nizak serumski nivo IGF-I i smanjenu ekspresiju receptora za hormon rasta i IGF-I u kosti. U ovim istraživanjima nije bilo indikatora za povećanu aktivnost osteoklasta, ali je pokazana niža stopa mineralne apozicije koja bi mogla da ukaže na nisku osteoplastnu aktivnost. Najveće dileme i dalje postoje oko terapijskog pristupa u ovom stanju.

UTICAJ BAKTERIJSKIH INFEKCIJA NA TOK I ISHOD LEČENJA PACIJENATA SA CIROZOM JETRE - PROFILAKSA I LEČENJE

T. Alempijević

Bakterijske infekcije u cirozi jetri su uobičajena komplikacija i predstavljaju najčešći razlog progresije bolesti, ponavljanih i produženih hospitalizacija, kao i smrtnog ishoda. Pacijenti sa cirozom su imunokompromitovani i imaju povećanu osetljivost za razvoj bakterijskih infekcija, kako vanbolničkih, tako i bolničkih, kao i raznih infekcija uzrokovanih ređim patogenima. Kada se infekcija razvije, prekomerna produkcija proinflammatoryh citokina na već postojeću hemodinamsku disfunkciju kod ciroze jetre dodatno predisponira razvoj ozbiljnih komplikacija kao što su šok, akutna na terenu hronične insuficijencije jetre, bubrežna insuficijencija, druge organske insuficijencije i smrtni ishod. Spontani bakterijski peritonitis i bakteremija su česti kod pacijenata sa odmaklom cirozom i važni su prognostički markeri u kliničkom toku ciroze jetre. Značajan klinički problem je što se incidenca infekcija rezistentnim i čak multirezistentnim bakterijskim sojevima značajno povećala, pogotovo u hospitalni uslovima. Kliničkim studijama je pokazano da se kod pacijenata sa cirozom jetre najčešće dijagnostikuju hematogene i urinarne infekcije, gram negativne infekcije intestinalnog porekla. Giroza jetre je često udružena sa neinfektivnim sistemskim inflamatornim stanjem koje dijagnozu bakterijskih infekcija otežava. Serumski biomarkeri kao što je prokalcitonin mogu pomoći u poboljšanju dijagnoze bakterijske infekcije. Neophodne su preventivne mere (npr. veća kontrola antibiotske terapije, antibiotska profilaksa i vakcinacija), rano prepoznavanje i adekvatni tretman, kako bi se smanjio morbiditet i smrtnost usled infekcije kod pacijenata obolelih od ciroze jetre.

- A. Blanka Protić 21
 A. Đurić Stefanović 28
 A. Filipović 27
 A. Grgurević 6
 A. Ivanović 28
 A. Paripović 24
 A. Sokić Milutinović 31
 B. Filipović 33
 B. Marković Vasiljković 28
 B. Stojimirović 18
 D. Antić 38
 D. Bojić 30
 D. Bulatović 27
 D. Čemerikić 20
 Đ. Čulafić 30
 D. Grujičić 15
 D. Marić 22
 D. Mašulović 27
 D. Mijač 30
 D. P. Milošević 8, 9
 D. Popović 30, 34
 D. Trpinac 18
 D. Vujić 16
 E. Manojlović Gačić 14
 G. Basta Jovanović 23, 24
 G. Janković 30
 G. Mihajlović 8, 9
 G. Stevanović 31
 I. Likić Lađević 4
 I. Vujčić 7
 J. Bila 25
 J. Bokun 15
 J. Đorđević 12
 J. Lipkovski Marković 24
 J. Maksimović 6
 J. Nešović Ostojić 20
 J. Putnik 24
 J. Stojnić 4
 J. Stojišić 21
 J. Trbojević Stanković 18
 K. Jeremić 3
 L. Krivokapić Dokmanović 16
 Lj. Bogdanović 24
 Lj. Gojković Bukarica 11
 M. Dokić 3
 M. Gojnić Dugalić 2
 M. Kravljača 37
 M. Krstić 30
 M. Laušević 37
 M. Marković 30
 M. Milinković 37
 M. Nikitović 15
 M. Obradović 18
 M. Petronijević 1
 M. Prostran 18, 19
 M. Protić Nedeljković 31
 M. Rajilić Stojanović 33
 M. Stanojević 18, 19
 M. Šumarac Dumanović 39
 M. Zakošek 27
 N. Čolić 27
 N. Despotović 8, 9
 N. Japundžić Žigon 12
 N. Jovanović 18
 N. Maksimović 6
 N. Stajić 24
 P. Erceg 8, 9
 P. Svorcan 8
 R. Bogdanović 24
 R. Ješić Vukićević 36
 R. Naumović 23, 37
 R. Stević 27
 S. Đuranović 30, 34
 S. Kadija 1
 S. Kovačević 20
 S. Krstić 18
 S. Lopčić 18, 19
 S. Lukić 34
 S. Pavlović 38
 S. Radojević Škodrić 24
 S. Simić Ogrizović 25
 S. Spasić 18
 S. Spasić 19
 S. Trailović 10
 S. Trailović 11
 S. Vrznić Petronijević 2
 S. Žunić 18
 T. Adžić Vukićević 21, 22
 T. Alempijević 39
 T. Beljić Živković 8
 T. Gazibara 7
 T. Milosavljević 37
 T. Pekmezović 14
 T. Radosavljević 17
 V. Brković 37
 V. Nedeljkov 18, 19
 V. Pravica 30
 V. Žugić 37
 Ž. Laušević 18
 Z. Todorović 10

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Treba nastojati da se što više podataka prikaže shemama, krivuljama i tabelama. Slike, ako je moguće, treba da budu „skenirane“ (scanned) i priložene na CD-u u nekom od poznatih formata (bmp, jpg, gif i sl.) ili na sjajnom papiru i treba da su jasne i pogodne za izradu 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
Akademik Đorđe Radak

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

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

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

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

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

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

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

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

Articles written in English should have a summary in Serbian.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

The manuscripts will not be returned.

EDITOR-IN-CHIEF
Academician Đorđe Radak

Glavni i odgovorni urednik:
AKADEMIK ĐORĐE RADAK

Sekretar - Secretary:
Prof. dr ZVEZDANA KOJIĆ

Tehnički sekretar:

Dr VIKTORIJA POPOVIĆ

Lektor za srpski jezik:
NATAŠA MICIĆ

Lektor za engleski jezik:
DANKA SINADINOVIĆ

Izdavač i vlasnik:
MEDICINSKI FAKULTET UNIVERZITETA U BEOGRADU

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

Realizacija:
SPRINT, BEOGRAD

Tiraž:
300 primeraka

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