

ČASOPIS MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU



MEDICINSKA ISTRAŽIVANJA

UREĐIVAČKI ODBOR – EDITORIAL BOARD

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK – EDITOR-IN-CHIEF

Prof. dr Đorđe Radak

UREDNIK – EDITOR

Prof. dr Aleksandar Ljubić

SEKRETAR – SECRETARY

Prof. dr Zvezdana Kojić

Članovi – Members:

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

Članovi odbora iz inostranstva:

Members of the board from foreign countries:

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

TEHNIČKI SEKRETAR

Milanka Ćirić

STREMLJENJA I NOVINE U MEDICINI
ORGANIZACIONI ODBOR 40. SIMPOZIJUMA

Doc. dr Đuro Macut, predsednik
Doc. dr Miloš Bjelović
Prof. dr Kristina Gopčević
Prof. dr Dragana Matanović
Prof. dr Predrag Minić
Prof. dr Tatjana Radosavljević
Prof. dr Olivera Stanojlović
Doc. dr Jelena Sopta
Doc. dr Zoran Džamić

Tehnički sekretari

Milanka Ćirić
Dušica Stefanović

MEDICINSKA ISTRAŽIVANJA

GODINA 2011.	SADRŽAJ – CONTENTS	VOL. 45. Sveska 5
	STREMLJENJA I NOVINE U MEDICINI	3
	ORGANIZACIONI ODBOR 40. SIMPOZIJUMA	3
	MEDICINSKA ISTRAŽIVANJA	3
	MINI SIMPOZIJUM	
	HOMOCISTEIN, FOLNA KISELINA I OKSIDATIVNI STRES: EFEKTI NA KARDIOVASKULARNI I CENTRALNI NERVNI SISTEM	11
	HOMOCYSTEINE: A JANUS-FACED RISK FACTOR? H. Heinle	11
	EFEKTI HOMOCISTEINA I HOMOCISTEINU-SRODNIH SUPSTANCI NA KARDIOVASKULARNI SISTEM KOD PACOVA D. Đurić, V. Jakovljević	11
	HOMOCISTEIN I HOMOCISTEINU-SRODNE SUPSTANCE KAO ENDOGENI KONVULZANTI: MODEL EPILEPSIJE IZAZVANE HOMOCISTEINOM KOD PACOVA O. Stanojlović	12
	EFEKTI HOMOCISTEINA I FOLNE KISELINE NA AKTIVNOST ENZIMA ACETILHOLINESTERAZE U KRVI, MOZGU I SRCU PACOVA D. Krstić, D. Đurić	13
	EFEKTI FOLNE KISELINE NA HOMOCISTEINOM-INDUKOVANE KONVULZIJE KOD PACOVA A. Rašić-Marković	13
	ULOGA GASOTRANSMITERA U HOMOCISTEINOM-INDUKOVANIM KONVULZIJAMA KOD PACOVA D. Hrnčić	14
	MINI SIMPOZIJUM	
	90 GODINA INSTITUTA ZA HISTOLOGIJU I EMBRIOLOGIJU „ALEKSANDAR Đ. KOSTIĆ“	15
	ULOGA ULTRASTRUKTURNIH ISTRAŽIVANJA U DIJAGNOSTICI CADASIL-a M. Bajčetić	15
	UTICAJ LOVASTATINA NA APOPTOZU LIMFOCITA BOLESNIKA SA HRONIČNOM LIMFOCITNOM LEUKEMIJOM T. Kravić-Stevović	15
	ODNOS IZMEĐU OREKSINERGIČKIH VLAKANA I KATEHOLAMINERGIČKIH NEURONA U MOŽDANOM STABLU PACOVA I MIŠEVA N. Puškaš	16

KARAKTERISTIKE ĆELIJSKE SMRTI C6 GLIOMSKIH ĆELIJA TRETIRANIH ANTIMIKROTUBULARNIM AGENSIMA A. Mirčić	17
KONCEPT REAKTIVNE ADVENTICIJE U REMODELOVANJU KRVNIH SUDOVA M. Labudović-Borović	18
MIKROMORFOLOŠKE I IMUNOHISTOHEMIJSKE KARAKTERISTIKE EKTOPIĀNIH SENZORNIH NEURONA TRIGEMINUSNOG ŹIVCA U ĀOVEKA M. Āetković-Milisavljević	18
MINI SIMPOZIJUM LEĀENJE TEŠKE KRANIOCEREBRALNE POVREDE	20
PATOFIZIOLOGIJA TEŠKE KRANIOCEREBRALNE POVREDE B. Đurović	20
MONITORING INTRAKRANIJUMSKOG PRITISKA V. Bogosavljević	20
DEKOMPRESIVNA KRANIEKTOMIJA U LEĀENJU TEŠKE RANIOCEREBRALNE POVREDE G. Tasić	21
SAVREMENI PRINCIPI LEĀENJA TEŠKIH KRANIOCEREBRALNIH POVREDA V. Jovanović	21
LEĀENJE SEKVELE TEŠKE KRANIOCEREBRALNE POVREDE V. Bašćarević	21
MINI SIMPOZIJUM AKTUELNI PROBLEMI U DIJAGNOSTICI I TERAPIJI URTIKARIJE I ANGIOEDEMA	23
ZNAĀAJ INTOLERANCIJE NA HRANU U HRONIĀNOJ URTIKARIJI S. Rašković	23
URTIKARIJA I INFEKCIJE A. Perić-Popadić	23
TERAPIJSKI IZAZOVI U LEĀENJU HRONIĀNE URTIKARIJE Ź. Jovičić, S. Rašković, M. Bogić	24
URTIKARIJALNI VASKULITIS – NAŠA ISKUSTVA S. Aranđelović	24
HEREDITARNI ANGIOEDEM U SRBIJI S. Andrejević	25
MELKERSSON-ROSENTHAL-OV SINDROM: PRIKAZ SLUĀAJA J. Bolpačić	26
MINI SIMPOZIJUM HIV-AIDS: 30 GODINA KASNIJE	27
VIRUSOLOŠKA DIJAGNOSTIKA U TOKU HIV INFEKCIJE M. Stanojević	27
TOKSIĀNOST ANTIRETROVIRUSNE TERAPIJE G. Dragović Lukić, Đ. Jevtović	28
BOLEST IMUNSKE REKONSTITUCIJE D. Salemović	28
HIV I KO-INFEKCIJE J. Ranin	29
PROGNOZA HIV INFEKCIJE Đ. Jevtović	29

MINI SIMPOZIJUM	
SAVREMENI PRISTUP HIRURŠKOM LEČENJU HIPERPARATIROIDIZMA	31
ISTORIJAT HIRURGIJE PARATIROIDNIH ŽLEZDI	
I. Paunović, A. Diklić, N. Kalezić, M. Kažić, G. Zorić, N. Slijepčević, K. Taušanović, R. Stojanić, M. Denović, V. Sabljak, V. Antonijević, V. Živaljević	31
HIRURŠKO LEČENJE PRIMARNOG HIPERPARATIROIDIZMA	
I. Paunović, A. Diklić, N. Kalezić, M. Kažić, G. Zorić, N. Slijepčević, K. Taušanović, R. Stojanić, M. Denović, V. Sabljak, V. Antonijević, V. Živaljević	31
SAVREMENI PRINCIPI ANESTEZIJE KOD OPERACIJA PRIMARNOG HIPERPARATIROIDIZMA	
N. Kalezić, A. Diklić, V. Živaljević, M. Kažić, V. Sabljak, V. Antonijević, G. Zorić, N. Slijepčević, K. Taušanović, R. Stojanić, M. Denović, I. Paunović	32
REOPERACIJE KOD OBOLELIH OD HIPERPARATIROIDIZMA – MESTO I ULOGA RADIOVOĐENE PARATIROIDEKTOMIJE	
A. Dikić, I. Paunović, N. Kalezić, M. Kažić, G. Zorić, N. Slijepčević, K. Taušanović, R. Stojanić, M. Denović, V. Sabljak, V. Antonijević, V. Živaljević	33
HIRURŠKO LEČENJE SEKUNDARNOG HIPERPARATIROIDIZMA	
V. Živaljević, A. Diklić, N. Kalezić, M. Kažić, G. Zorić, N. Slijepčević, K. Taušanović, R. Stojanić, M. Denović, V. Sabljak, V. Antonijević, I. Paunović	33
KOMPLIKACIJE U HIRURGIJI PARATIROIDNIH ŽLEZDI	
A. Diklić, I. Paunović, N. Kalezić, M. Kažić, G. Zorić, N. Slijepčević, K. Taušanović, R. Stojanić, M. Denović, V. Sabljak, V. Antonijević, V. Živaljević	34
SAVREMENI PRINCIPI ANESTEZIJE KOD OPERACIJA SEKUNDARNOG HIPERPARATIROIDIZMA	
N. Kalezić, A. Diklić, V. Živaljević, M. Kažić, V. Sabljak, V. Antonijević, G. Zorić, N. Slijepčević, K. Taušanović, R. Stojanić, M. Denović, I. Paunović	34
KARCINOMI PARATIROIDNE ŽLEZDE	
V. Živaljević, A. Diklić, N. Kalezić, M. Kažić, G. Zorić, N. Slijepčević, K. Taušanović, R. Stojanić, M. Denović, V. Sabljak, V. Antonijević, I. Paunović	35
MINI SIMPOZIJUM	
UROGENITALNE INFEKCIJE	36
DEFINICIJA, EPIDEMIOLOGIJA I KLASIFIKACIJA UROGENITALNIH INFEKCIJA	
Z. Džamić	36
ANTIMIKROBNA REZISTENCIJA UROPATOGENA I ANTIBIOTSKA TERAPIJA	
M. Pavlović	37
ASIMPTOMATSKA BAKTERIURIJA-TERAPIJA DA IL NE?	
D. Dragičević	37
INFEKCIJE URINARNOG TRAKTA KOD NEFROPATIJE, TRANSPLANTACIJE I IMUNOSUPRESIJE	
R. Naumović	38
PREVENCIJA I TRETMAN INFEKCIJA UDRUŽENIH SA UROLOŠKOM HIRURGIJOM	
C. Tulić	39
DIJAGNOZA I TRETMAN URO-INFEKCIJA KOD PACIJENATA SA OBSTRUKCIJOM I UROLITIJAZOM	
A. Vuksanović	40
INFEKCIJA KOD URINARNIH DERIVACIJA	
J. Hadži-Đokić	40
PREVENCIJA I TRETMAN REKURENTNIH UROGENITALNIH INFEKCIJA KOD HRONIČNIH BOLESNIKA	
M. Lazić	41
UROSEPSA	
G. Marušić	41

SEKSUALNO PRENOSIVE UROGENITALNE INFEKCIJE T. Jovanović	42
FERTILITET I UROGENITALNE INFEKCIJE S. Mičić	42
ADNEKSITIS MUŠKARACA M. Aćimović	43
SPECIJALNE UROGENITALNE INFEKCIJE A. Džamić	44
MINI SIMPOZIJUM CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFEKCIJA: SAVREMENI PRISTUP DIJAGNOSTICI, TERAPIJI I PREVENCIJI POSTANTIBIOTSKE DIJAREJE	45
KLOSTRIDIJUM DIFICILE INFEKCIJA I PSEUDOMEMBRANOZNI KOLITIS: GLOBALNA EPIDEMIJA M. Korać	45
MIKROBIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA INFEKCIJA IZAZVANIH KLOSTRIDIJUMOM DIFICILE N. Opavski	45
ANTIBIOTICI: MOGUĆI UZROK I JEDINA TERAPIJA KLOSTRIDIJUM DIFICILE INFEKCIJE Z. Nešić	46
PREVENCIJA KLOSTRIDIJUM DIFICILE INFEKCIJE N. Mazić	47
MINI SIMPOZIJUM HRONIČNA OPSTRUKTIVNA BOLEST PLUĆA I OSTEOPOROZA	48
POVEZANOST HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA I OSTEOPOROZE B. Milenković	48
VITAMIN D U OSTEOPOROZI I HRONIČNOJ OPSTRUKTIVNOJ BOLESTI PLUĆA J. Kotur-Stevuljević	48
KORTIKOSTEROIDI I OSTEOPOROZA A. Dudvarski Ilić	49
LEČENJE OSTEOPOROZE KOD BOLESNIKA SA HRONIČNOM OPSTRUKTIVNOM BOLESTI PLUĆA M. Petakov	49
KOMPLIKACIJE OSTEOPOROZE KOD BOLESNIKA SA HRONIČNOM OPSTRUKTIVNOM BOLESTI PLUĆA V. Jovanović	50
MINI SIMPOZIJUM SAVREMENI PRISTUP U TRANSPLANTACIJI ORGANA	51
HEART TRANSPLANTATION AND/OR LVAD: DESTINATION THERAPY W. Andrae	51
TRANSPLANTACIJA SRCA U DEČJEM UZRASTU – ISKUSTVA IZ NEMAČKE E. Schindler	51
ISTORIJSKI OSVRT NA TRANSPLANTACIJU ORGANA U SRBIJI D. Vučović, N. Kalezić	52

SADAŠNJE STANJE TRANSPLANTACIJE ORGANA /POSEBNO SRCA/ U SRBIJI I PREDLOG MERA ZA POBOLJŠANJE D. Šćepanović, W. Andrae, Ž. Maksimović	52
REANIMACIJA I ODRŽAVANJE KADAVERIČNIH DONORA ZA TRANSPLANTACIJU ORGANA – ISKUSTVA URGENTNOG CENTRA KCS V. Bumbaširević, D. Vujadinović, B. Jovanović, M. Pandurović, J. Vrućinić, J. Mijić, I. Lazarević, I. Šašić, Z. Pešić, B. Baljžović, V. Aleksić, M. Laušević	53
SAVREMENI KONCEPTI PREOPERATIVNE PRIPREME I ANESTEZIJE BOLESNIKA ZA TRANSPLANTACIJU BUBREGA SA ŽIVIH I KADAVERIČNIH DONORA N. Lađević	53
TRANSPLANTACIJA JETRE – IZAZOV ZA ANESTEZIOLOGA I. Palibrk, V. Ranković	54
TRANSPLANTACIJA SRCA – IZAZOV ZA ANESTEZIOLOGA M. Jović	54
MEDIKO –LEGALNI ASPEKTI TRANSPLANTACIJE ORGANA S. Savić	55
MINI SIMPOZIJUM HELICOBACTER PYLORI INFEKCIJA: 30 GODINA KASNIJE	56
HELICOBACTER PYLORI INFEKCIJA – UTICAJ ERADIKACIJE NA UČESTALOST BOLESTI DIGESTIVNOG SISTEMA T. Milosavljević	56
OD INFLAMACIJE DO NEOPLAZIJE A. Sokić-Milutinović	56
ERADIKACIJA HELICOBACTER PYLORI INFEKCIJE – KOGA TREBA LEČITI I. Jovanović	57
UTICAJ HELICOBACTER PYLORI INFEKCIJE NA KRVARENJE IZ GASTRODUODENUMA M. Krstić, T. Milosavljević i A. Sokić-Milutinović	57
VANDIGESTIVNE MANIFESTACIJE HELICOBACTER PYLORI INFEKCIJE T. Alempijević	58
MINI SIMPOZIJUM NOVINE U DIJAGNOZI INVAZIVNIH GLJIVIČNIH INFEKCIJA	59
DOKAZIVANJE RANIH LABORATORIJSKIH BIOMARKERA GLJIVA I NJIHOV ZNAČAJ ZA TERAPIJU I ISHOD INVAZIVNIH GLJIVIČNIH INFEKCIJA V. Arsić-Arsenijević	59
ISPITIVANJE OSETLJIVOSTI GLJIVA NA ANTIMIKOTIKE - ZNAČAJNE NOVINE U OTKRIVANJU REZISTENCIJE S. Mitrović	59
TERAPIJA VODJENJA LABAORATORIJSKOM DIJAGNOZOM: „ <i>PRE-EMPTY</i> “ TERAPIJSKI PRISTUP D. Janić	60
KLINIČKI I DIJAGNOSTIČKI PROBLEMI INVAZIVNIH GLJIVIČNIH INFEKCIJA KOD HEMATOONKOLOŠKIH PACIJENATA A. Vidović	61
NOVINE U DIJAGNOZI GLJIVIČNIH INFEKCIJA PLUĆA KOD DECE SA CISTIČNOM FIBROZOM P. Minić	61
ALERGIJSKI INVAZIVNI GLJIVIČNI RINOSINUZITISI – NOVI ASPEKTI PATOGENEZE, DIJAGNOZE I TERAPIJE PSEUDOTUMORA HIPOFIZE – PRIKAZ PACIJENATA S. Pekić, I. Pender	62

EPIDEMIOLOGIJA GLJIVIČNIH INFEKCIJA KOD VISOKORIZIČNIH PACIJENATA – ZNAČAJ EPIDEMIOLOŠKIH ISTRAŽIVANJA S. Šipetić-Grujičić	63
MINI SIMPOZIJUM	
MORFOLOGIJA I MIOKARDNA ISHEMIJA: ŠTA SMO DO SADA NAUČILI?	64
OD BAZIČNIH DO KLINIČKIH ISTRAŽIVANJA G. Teofilovski-Parapid	64
MIOKARDNI MOSTOVI U NAŠOJ POPULACIJI – SLUČAJAN NALAZ NA OBDUKCIJI R. Janković	65
STENT I KORONARNA TROMBOZA – BIOLOŠKI MEHANIZMI I KLINIČKE IMPLIKACIJE R. Virmani	66
MIOKARDNI MOSTOVI U NAŠOJ POPULACIJI – REDAK NALAZ NA KORONARNIM ANGIOGRAFIJAMA? S. Aleksandrić	66
SAVREMENA FUNKCIONALNA DIJAGNOSTIKA / <i>CPEX testing</i> / I. Nedeljković	67
KARDIOLOGIJA U 2011. I KUDA DALJE? N. Danchin	68
INDEX AUTORA	71

90 GODINA INSTITUTA ZA MEDICINSKU FIZIOLOGIJU „RIHARD BURIJAN“

MINI SIMPOZIJUM

HOMOCISTEIN, FOLNA KISELINA I OKSIDATIVNI STRES: EFEKTI NA KARDIOVASKULARNI I CENTRALNI NERVNI SISTEM

Institute of Physiology, University of Tuebingen, Tuebingen, Germany

HOMOCYSTEINE: A JANUS-FACED RISK FAKTOR?

H. Heinle

Homozygotic hyperhomocysteinemia is strongly related with vascular diseases due to enhanced thrombogenicity of the endothelium, increased collagen synthesis and decreased bioavailability of NO, which increase mortality due to myocardial infarction and apoplexy even in younger years. In combination with the finding that homocysteine (Hc) can induce oxidative stress this compound was regarded as a general risk factor for atherosclerosis, however, this idea was questioned by recent findings showing that lowering the blood level of Hc by administration of B vitamins did not reduce the risk for myocardial infarction. Since the chemical differences between homocysteine and N-acetylcysteine which is used as an antioxidant are not very impressive, we were interested

to compare the antioxidative properties of both substances. The test systems included the chemically defined, free radical producing degradation reaction of 2 azo-amidinopropane hydrochloride (AAPH) and the oxidative burst reaction of buffy coat cells isolated from human blood. Both reactions were measured and quantified by luminol-enhanced chemiluminescence. The results show that both substances reveal similar antioxidative properties in the AAPH reaction, yet ambivalent effects when tested on cellular production of free radicals. Obviously Hc can act as prooxidant as well as as antioxidant. This means that the postulated pathogenic mechanism of Hc-induced oxidative stress must be studied in more detail in order to clarify exactly the effects of Hc on a molecular level.

*Institut za medicinsku fiziologiju „Rihard Burijan“, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu;
Zavod za fiziologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Kragujevcu*

EFEKTI HOMOCISTEINA I HOMOCISTEINU-SRODNIH SUPSTANCI NA KARDIOVASKULARNI SISTEM KOD PACOVA

D. Đurić, V. Jakovljević

Brojne epidemiološke studije ustanovile su da je homocistein marker tkivnog oštećenja i da remeti normalnu funkciju endotela, posredstvom mehanizama u koje su uključene reaktivne kiseonične vrste (oksidacionim stresom-indukovana citoksičnost). Cilj naše studije bio je da ispitamo efekte akutne aplikacije različitih izoformi homocisteina (D,L-homocistein/DL-Hcy, D,L-homocistein tiolakton/DL-Hcy TLHC i L-homocistein tiolakton/L-Hcy) na kontraktilnost, koronarni protok i oksidacioni stres izolovanog srca

pacova, i posebno da se ispituju efekti DL-Hcy TLHC na razvoj konvulzivnih napada i aritmija kod pacova. Srca (ukupan broj n=18, 6 za svaku eksperimentalnu grupu) izolovana su iz pacova Wistar albino soja (muški pol, starosti 8 nedelja, mase od 180-200gr), i retrogradno perfundovana tehnikom po Langerdorfu, pri konstantnom perfuzionom pritisku, (70 cmH₂O), a zatim tretirana različitim izoformama homocisteina (DL-Hcy, DL-Hcy TLHC i L-Hcy, svaki po 10 μM). U prikupljenim uzorcima koronarnog venskog efluenta,

spektrofotometrijski su određivani parametri oksidacionog stresa (indeks lipidne peroksidacije / TBARS, O₂⁻, H₂O₂ i nitriti). Kod etrom anestetisanih životinja in vivo, posle perioda adaptacije od 20 min, u II standardnom odvodu registrovan je EKG, a posle aplikacije DL-Hcy TLHC (8mmol/kg t.m.), i upoređen sa kontrolom (0,9% NaCl). Rezultati su pokazali da sve ispitivane izoforme homocisteina redukuju kontraktilnost srca i smanjuju koronarni protok. Od svih ispitivanih izoformi homocisteina, DL-Hcy TLHC ispoljio je najznačajnije efekte na oksidacioni stres, povećavajući koncentraciju nekih reaktivnih kiseoničnih vrsta. Sa druge strane, vrednosti TBARSa i NO bile su statistički značajno veće u DL-Hcy TLHC

grupi u poređenju sa ostalim izoformama homocisteina, dok O₂⁻ i H₂O₂ nisu pokazali statistički značajne promene. Utvrđeno je postojanje statistički značajne razlike u razvoju konvulzivnih napada, aritmija i registrovanim vrednostima srčane frekvence na EKG zapisima u četrdesetom, pedesetom i šezdesetom minutu posle aplikacije DL-Hcy TLHC. Primećeno je da pacovi tretirani sa DL-Hcy TLHC razvijaju sinusnu bradikardiju, SA blok, AV blok, AV disocijaciju i pojedinačne ventrikularne ekstrasistole. Dalje istraživanje prirode dobijenih efekata utvrdiće ulogu različitih gasnih transmitera, kao i eventualnu interakciju sa jonskim i vegetativnim mehanizmima.

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

HOMOCISTEIN I HOMOCISTEINU - SRODNE SUPSTANCE KAO ENDOGENI KONVULZANTI: MODEL EPILEPSIJE IZAZVANE HOMOCISTEINOM KOD PACOVA

O. Stanojlović

U protekle četiri dekade, napor istraživača je bio usmeren ka proučavanju amine kiseline homocisteina, potencijalnog i nezavisnog faktora rizika u arteriosklerozi ("holesterol 21. veka"), te kao vazotoksičnog i neurotoksičnog faktora, koji interferira sa osnovnim biološkim procesima, zajedničkim za sva živa bića. Starenjem dolazi do hiperhomocisteinemije, što se događa i kod pacijenata na tretmanu antiepilepticima. Od bakterije do čoveka, u svim ćelijama (endotel, nervne) homocistein se metaboliše u homocistein tiolakton uz pomoć metionil-tRNA sintetaze. Ovaj reaktivan tioestar čini manje od 1% ukupne koncentracije ukupnog homocisteina u plazmi. Homocistein tiolakton pokazuje direktan ekscitatorni efekat koji je sličan glutamatu (endogena ekscitatorna amino kiselina). Povećanje homocisteina i njegove oksidativne forme (homocistein tiolakton) izaziva konvulzivne napada vezujući se za N-metil d-aspartat (NMDA) i AMPA/kainatne jonotropne glutamatske receptore, kao i metabotropne I i III grupe. Homocistein tiolaktonom (5,5, 8 i 11 mmol/kg) izazvana epilepsija u adultnih Wistar pacova pokazuje

čitav spektar bihejvioralnih manifestacija kloničko-toničke generalizovane konvulzije („pozicija kengura, vruće plotne" i dr.) koja je inkorporirana u skalu 0 - 4 stadijuma. Opservirani su: latentno vreme, incidenca napada i intenzitet. Drugi model epilepsije je opserviran posle tretmana homocisteinom, „absansna - ne" konvulzivna generalizovana epilepsija sa specifičnim električnim zapisom i veoma slabim elektrokliničkim korelatima. Disocijacija između elektroencefalografskih (EEG) i motornih fenomena je jako uočljiva. Motorni fenomeni su opisani kao nepredviđena iznenadna ukočenost praćena minimalnim kliničkim znacima (trzajevi brkova ili cervikofacijalne muskulature) sa specifičnim šiljak-talas (SWD) epizodama. Rezultati pokazuju da akutna administracija homocistein-tiolaktona značajno menja neuronsku mrežu, EEG zapis i ponašanje. Posle systemske administracije, ova supstanca koja se i normalno može naći u organizmu, indukuje dve vrste epilepsija u adultnih Wistar pacova. Može se pretpostaviti da homocistein tiolakton ima slično dejstvo na čoveka.

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

EFEKTI HOMOCISTEINA I FOLNE KISELINE NA AKTIVNOST ENZIMA ACETILHOLINESTERAZE U KRVI, MOZGU I SRCU PACOVA

D. Krstić, D. Đurić

U literaturi je nađeno malo podataka o uticaju homocisteina na aktivnost acetilholinesteraze u krvi, a direktnih nalaza o uticaju D,L-homocistein tiolaktona u mozgu i srcu nema. Moderna prevencija i terapija defekata neuralne tube, Alzheimerove bolesti i kardiovaskularnih bolesti podrazumeva različite režime suplementacije folnom kiselinom. Međutim, nije poznato da li ovakva suplementacija izaziva određene štetne efekte, naročito kod veoma visokih koncentracija. Sa obzirom na medicinski značaj pojave hiperhomocisteinemije i terapije folnom kiselinom, smatrali smo da je od interesa da se ispituju efekti D,L-homocistein tiolaktona i visokih koncentracija folne kiseline na aktivnost acetilholinesteraze u krvi, mozgu i srcu pacova. U eksperimentu su korišćeni pacovi mužjaci soja Wistar (telesne mase 250-300g) podeljeni u tri grupe: jedna grupa je bila kontrolna i dobijala placebo (1ml 0,9 % NaCl, i.p.); druga grupa je dobijala rastvoreni D,L-homocistein tiolakton (5,5mmol/kg t.m, i.p.), treća je treća grupa dobijala folnu kiselinu u koncentraciji 5ug/g t.m, 10ug/g t.m. ili 15ug/g t.m. Sat vremena po aplikaciji pacovi su dekapitovani, dobijena tkiva su zatim puferovana i homogenizovana u fosfatnom puferu (pH 8). Koncentracija tkiva u homogenatu iznosila je 20mg tkiva po ml pufera.

Puferovani i homogenizovani delovi tkiva su korišćeni kao supstrat za spektrofotometrijska merenja. Zatim se pristupilo merenju aktivnosti acetilholinesteraze, koja je merena metodom po Ellmanu. Statistička obrada podataka urađena je jednofaktorskom analizom varijanse, a međugrupna poređenja Bonferonijevim testom. Rezultati su pokazali da postoji značajno smanjenje aktivnosti enzima acetilholinesteraze u svim tkivima uzetih od pacova tretiranih D,L-homocistein tiolaktonom, za razliku od aktivnosti enzima kontrolne grupe koja je dobijala placebo, i to: u krvi je utvrđena najmanja inhibicija specifične aktivnosti (12%), u mozgu nešto veća (27,8%), dok je u srcu najveća (86,3%). Folna kiselina u koncentraciji 5μg/g t.m. nije pokazala značajnu razliku u aktivnosti AChE u mozgu, srcu i krvi pacova, u odnosu na kontrolne vrednosti. Folna kiselina u koncentraciji 10μg/g t.m. i u koncentraciji 15μg/g t.m. je značajno smanjila aktivnost AChE u mozgu pacova, u odnosu na kontrolne vrednosti. Aktivnost AChE u srcu i krvi pacova koji su tretirani folnom kiselinom u koncentraciji 10μg/g t.m., kao i u koncentraciji 15μg/g t.m. nije pokazala značajnu razliku u odnosu na kontrolne vrednosti.

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

EFEKTI FOLNE KISELINE NA HOMOCISTEINOM-INDUKOVANE KONVULZIJE KOD PACOVA

A. Rašić-Marković

Brojne studije ukazuju na vezu između nedostatka folata, posledične hiperhomocisteinemije i povećanog rizika nastanka neurodegenerativnih bolesti i epilepsija. Folati su odgovorni za procese metilacije u CNS i imaju značajnu ulogu u sintezi DNK, sintezi neurotransmitera, remetilaciji homocisteina i sintezi mijelina. Odnos između folne kiseline i eplepsije je složen. Antiepileptički lekovi smanjuje koncentraciju folata u plazmi, zbog čega su pacijenti bili podvrgnuti suplementacionoj terapiji folatima. Cilj ovog ispitivanja je bio da utvrdi uticaj akutne primene folne kiseline na epilepsije izazvane D,L-homocistein

tiolaktonom. Adultni mužjaci Wistar pacova su podeljeni u sledeće grupe: 1. Kontrolna, 0.9% NaCl (K); 2. D,L-homocistein tiolakton 8 mM/kg, i.p.(H); 3. Folna kiselina i.p. u dozama: 5, 10 i 15 mg/kg, (F 5 F10[^] F15); 4. F 30 min pre H (F5H, F10H, F15H). Tokom 90 min od administracije H opservirane su bihevioralne karakteristike konvulzivnih napada: incidenca, latenca, broj i intenzitet napada. U cilju EEG registrovanja tri elektrode su implantirane u frontalni, parijetalni i okcipitalni korteks. U 15-to minutnim intervalima je izračunata promena ukupne spektralne gustine (uV /Hz). Dužina epohe je iznosila

12s. U grupama K, F5, F10 i F15 nisu uočeni bihevioralni i EEG znaci konvulzivnih napada. Administracija folne kiseline je značano smanjila incidencu i produžila latencu konvulzivnih napada u F15H u poređenju sa H. Folna kiselina je na dozno-zavisani način, značajno smanjila ukupnu spektralnu

gustinu u svim FH grupama, u poređenju sa H. Dobijeni rezultati ukazuju da akutna primena folne kiseline ispoljava antikonvulzivni i antiepileptički uticaj na D,L-homocistein tiolaktonom izazvanu epilepsiju adultnih pacova.

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

ULOGA GASOTRANSMITERA U HOMOCISTEINOM – INDUKOVANIM KONVULZIJAMA KOD PACOVA

D. Hrnčić

Rezultati brojnih istraživanja o signalnim putevima u koje su uključeni gasni molekuli ukazali su na njihovu važnu ulogu u mnogim fiziološkim i patološkim procesima, i izdvojili NO zajedno sa H₂S i CO, u grupu tzv. gasotransmitera. NO nastaje iz L-arginina pod katalitičkim dejstvom grupe enzima označenih kao NO sintaze (neuronska - nNOS; endotelna - eNOS; inducibilna - iNOS) čijom selektivnom/neselektivnom inhibicijom je moguće ispitati različite uloge NO. Homocistein i određeni metaboliti pokazuju direktne ekscitatorne efekte na N-metil-D-aspartatski (NMDA) receptorski kompleks i grupu I metabotropnih glutamatskih receptora, što je i jedan od osnovnih mehanizama njegovog prokonvulzivnog dejstva. Ispitujući ulogu gasotransmitera, u prvom redu NO, u modelu epilepsije izazvane homocisteinom, pokazali smo da L-arginin, prekursor NO, na dozno-zavisani način značajno smanjuje letalitet, incidencu konvulzija i broj konvulzivnih epizoda, te da produžava latentno vreme

do pojave prvog napada izazvanog konvulzivnom dozom homocisteina. L-arginin je doveo do reverzije inhibitorynog efekta homocisteina na aktivnost Na⁺/K⁺-ATPaze u različitim regionima mozga i smanjio pojavu pražnjenja šiljak-talas kompleksa (spike-and-wave discharges (SWD)) u EEG-u. Nasuprot, primena N-nitro-L-arginin metil estera (L-NAME) je dovela do potencijacije efekata subkonvulzivne doze homocisteina u pomenutim parametrima. Primenom selektivnih inhibitora nNOS i iNOS, 7-nitroindazola i aminogvanidina, dokazali smo njihovu ulogu u opserviranim antikonvulzivnim efektima NO u ovom modelu epilepsije. Rezultati naših istraživanja ukazuju na antikonvulzivnu ulogu gasotransmitera NO u modelu epilepsije izazvane homocisteinom, kao i učešće nNOS i iNOS u ovim efektima. Rasvetljenje mehanizama ovih efekata biće kompletno po sagledavanju interakcije svih članova tzv. gasnog trijumvirata.

90 GODINA INSTITUTA ZA HISTOLOGIJU I EMBRIOLOGIJU “ALEKSANDAR Đ. KOSTIĆ”

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

ULOGA ULTRASTRUKTURNIH ISTRAŽIVANJA U DIJAGNOSTICI CADASIL-A

M. Bajčetić

Cerebralna autozomno dominantna arteriopatija sa subkortikalnim infarktima i leuko-encefalopatijom (CADASIL) je nasledno oboljenje cerebralnih arterija koje pogađa osobe srednje dobi, obično pre 50. godine života, i koja predstavlja najčešću formu hereditarne subkortikalne vaskularne demencija. Kliničku sliku CADASIL-a karakterišu rana pojava migrena sa ili bez aure, rekurentni moždani udari odnosno tranzitorne ishemijske epizode, psihijatrijski simptomi, demencija i apatija.

Histopatološki, CADASIL predstavlja sistemsku, neamiloidnu i neaterosklerotsku arteriopatiju koju primarno karakterišu oštećenja malih i srednjih arterija mozga, nastala usled patoloških promena i disfunkcije vaskularnih glatkih mišićnih ćelija (VGMĆ) ovih krvnih sudova. Promene nisu ograničene samo na cerebralne krvne sudove već zahvataju krvne sudove skoro svih organa. Bolest nastaje kao posledica mutacije Notch3 gena. Dijagnoza može biti potvrđena genetskom analizom ili ultrastrukturnom analizom biopsije kože tj. detekcijom karakterističnog granularnog osmiofilnog materijala (GOM) u neposrednoj blizini VGMĆ.

U periodu od 2001. do 2010. godine, u Laboratoriji za elektronsku mikroskopiju Institutu za

histologiju i embriologiju „Aleksandar Đ. Kostić“ analizirani su, u dijagnostičke svrhe, uzorci biopsije kože 24 pacijenata kod kojih je na osnovu kliničke slike, pozitivne porodične anamneze i MR nalaza, postojala sumnja na CADASIL. Nakon ultrastrukturne analize, kod 16 pacijenata je detektovano postojanje GOM depozita i potvrđena dijagnoza.

Dalja, detaljna ultrastrukturna analiza malih krvnih sudova pacijenata, kod kojih je potvrđena sumnja na CADASIL, pokazala je specifične histopatološke promene koje osim pojave GOM depozita obuhvataju degeneraciju VGMĆ, fibrozu vaskularnog zida, prekid mioendotelnih spojeva, oštećenje aktinskog citoskeleta i adhezivnih kompleksa. Po prvi put kod dva pacijenata detektovana je apoptoza VGMĆ na nivou elektronske mikroskopije. Analiza suralnog nerva pokazala je nespecifične degenerativne promene sa pojavom tomakuloznih nervnih vlakana.

Rezultati naših istraživanja, takođe, pokazala su da je detekcija GOM depozita pouzdana metoda za dijagnostikovanje CADASIL-a, sa senzitivnošću od preko 70%.

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

UTICAJ LOVASTATINA NA ĆELIJSKU SMRT LIMFOCITA BOLESNIKA SA HRONIČNOM LIMFOCITNOM LEUKEMIJOM

T. Kravić-Stevović

Statini snižavaju nivo lipoproteina niske gustine (LDL) tako što inhibišu 3-hidroksi-3 metil glutaril koenzim A (HMG-CoA) reduktazu, enzim koji je važan u mevalonatnom putu sinteze holesterola. Produkti mevalonatnog puta, farnezil pirofosfat i geranilgeranil pirofosfat, neophodni su za aktivaciju različitih intracelularnih proteina, uključenih u procese ćelijskog ciklusa i ćelijske smrti. Leukemijski limfociti

bolesnika sa hroničnom limfocitnom leukemijom (HLL) ispoljavaju nižu aktivnost receptora za LDL i veću aktivnost HMG-CoA reduktaze nego limfociti zdravih osoba. U ovom predavanju bice prikazani rezultati doktorske teze u kojima je ispitivan efekat lovastatina na apoptozu limfocita bolesnika sa hroničnom limfocitnom leukemijom (HLL). Pokazano je da su apoptotski indeksi leukemijskih ćelija

inkubiranih sa lovastatinom bili veći od vrednosti dobijenih posle inkubacije bez leka, u kontroli. Dokazana je i pozitivna korelacija između rastućih koncentracija lovastatina i vrednosti apoptotskog indeksa leukemijskih ćelija. Takođe je pokazano da je procenat apoptoze indukovana lovastatinom veći kod bolesnika sa povoljnim prognostičkim faktorima, kao što su rani klinički stadijum, nedifuzna infiltracija kostne srži, vreme udvostručenja broja limfocita duže od 12 meseci, CD38 negativne leukemijske ćelije, normalne vrednosti LDH, normalne vrednosti β 2 mikroglobulina i normalan imunološki status. Apoptotski indeksi dobijeni posle inkubacija mononukleusnih ćelija zdravih osoba sa lovastatinom bili su veći od vrednosti dobijenih posle inkubacije bez leka. Zaključeno je da je vrednost apoptotskog indeksa pri inkubaciji sa lovastatinom veća kod bolesnika sa hroničnom limfocitnom leukemijom nego kod zdravih osoba. Nije potvrđena razlika između apoptotskih indeksa leukemijskih ćelija inkubiranih sa antioksidansima, vitaminaom C i vitaminom E, i bez antioksidanasa. Takođe, nije potvrđena ni razlika između apoptotskog indeksa posle inkubiranja sa lovastatinom i sa kombinacijom lovastatina i antioksidanasa. Uočeno je da inkubacija leukemijskih ćelija sa lovastatinom dovodi do autofagije, što je pokazano metodama fluorescentne mikroskopije i detekcijom prisustva autofagozoma elektronskim mikroskopom. Bolesnici kod kojih su detektovani ribozom-lamela kompleksi imali su dobre prognostičke

faktore, nisu zahtevali primenu terapije, ali su imali snižene nivoe imunoglobulina M. Pored ribozom-lamela kompleksa u leukemijskim ćelijama jednog bolesnika uočeni su kristalni filamentozni cilindri, inkluzija koja da sada u literaturi nije opisana kod bolesnika sa hroničnom limfocitnom leukemijom. U ispitivanim leukemijskim limfocitima viđene su i promene na nivou nukleusa, nukleusne inkluzije, nukleusni džepovi, invaginacije nukleusne membrane i perihromatinske granule. Analizom ultrastrukturnih karakteristika leukemijskih ćelija tretiranih lovastatinom utvrđeno je da značajan broj ćelija pokazuje karakteristike apoptoze. U leukemijskim ćelijama inkubiranim sa statinima primećene su rane i kasne autofagne vakuole, različite promene na mitohondrijama, degenerativne mitohondrije i mitohondrije koje se raspadaju, fokalna zatamnjenja, mitohondrije u involuciji i edem mitohondrija, dok su u nekim ćelijama uočeni lipozomi. Primenom konfokalne mikroskopije zaključeno je da je Mcl-1 protein lokalizovan u citoplazmi netretiranih leukemijskih limfocita bolesnika sa HLL, izvan mitohondrija, dok je u ćelijama inkubiranim sa lovastatinom Mcl-1 lokalizovan u mitohondrijama. Rezultati ove doktorske disertacije ukazuju da se Bim protein u leukemijskim ćelijama bolesnika sa HLL nalazi lokalizovan u mitohondrijama, dok primena lovastatina in vitro ne dovodi do promene lokalizacije ovog proteina u HLL ćelijama.

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

ODNOS IZMEĐU OREKSINERGIČKIH VLAKANA I KATEHOLAMINERGIČKIH NEURONA U MOŽDANOM STABLU PACOVA I MIŠEVA

N. Puškaš

Oreksin A i B su neuropeptidi koje sententišu neuroni lokalizovani isključivo u dorzolateralnom hipotalamusu. Uprkos vrlo ograničenoj topografskoj regiji, vlakna ovih neurona široko su rasprostranjena i inervišu gotovo sve delove centralnog nervnog sistema. Jedan od najvećih snopova oreksinergičkih vlakana usmeren je ka moždanom stablu u kome se nalaze kateholaminergičke grupe neurona.

Koristeći metodu dvostrukog imunobojenja, sa antitelima na oreksin i feniletanolamin N-metiltransferazu (PNMT) ili oreksin i tirozin-hidroksilazu (TH) vizualizovana su oreksinergička vlakna i adrenergički ili noradrenergički neuroni. Rezultati pokazuju da oreksin imunoreaktivna vlakna inervišu sve adrenergičke (C1, C2, C3) i noradrenergičke (locus coeruleus, A1, A2, A4, A5 i

A7) neuronske grupe u moždanom stablu. Najveća gustina imunoreaktivnih vlakana i terminala primećena je u locus coeruleusu, subceruleusnoj arei i nucleus tractus solitarii. Upravo u ovim strukturama moždanog stabla uočeni su i najbrojniji bliski kontakti između vlakana pozitivnih na oreksin i neurona imunoreaktivnih na TH ili PNMT. U ostalim kateholaminergičkim grupama prisutna je manja gustina oreksinergičkih vlakana kao i manji broj bliskih kontakata sa TH ili PNMT imunoreaktivnim neuronima, dok su češće zabeleženi oreksinergički terminali ili vlakna koja prolaze pored kateholaminergičkih neurona. Koristeći metodu trostrukog imunobojenja za konfokalnu mikroskopiju pokazano je da dve trećine oreksin-PNMT ili oreksin-TH bliskih kontakata sadrže sinaptofizin (specifičan

presinaptički protein) u C1, C2 i C3 adrenalinskoj, kao i u A1, A2 i A6 noradrenalinskoj ćelijskoj gupi. Korišćenjem elektronske mikroskopije, potvrđeno je postojanje sinaptičkih, asimetričnih (ekscitatornih) kontakata u C1, C2, A1, A2 i A6 grupi.

Otkriće ekscitatornog karaktera ovih sinapsi, kao i već poznata činjenica da se pomenute

kateholaminergičke grupe projektuju nazad u hipotalamus i inhibiraju aktivnost oreksinergičkih neurona, podržava hipotezu o postojanju negativne povratne sprege u sistemu oreksin - centralni kateholamini.

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

KARAKTERISTIKE ĆELIJSKE SMRTI C6 GLIOMSKIH ĆELIJA TRETIRANIH ANTIMIKROTUBULARNIM AGENSIMA

A. Mirčić

Mikrotubuli predstavljaju važnu komponentu citoskeleta koja učestvuje u održavanju oblika ćelije, unutarćelijskom transportu i ćelijskoj deobi. Poremećaj dinamike mikrotubula bilo njihovom depolimerizacijom (kolhicin) ili stabilizacijom (taksol), dovodi čitavog niza poremećaja, blokiranja ćelijske deobe i smrti ćelija, što je i razlog korišćenja antimikrotubularnih agenasa u terapiji malignih tumora.

Mi smo u ovom istraživanju koristili primarne kulture timocita, HL-60 ćelijskih linija, kao i C6 gliomske ćelijske linije, koje su kultivisane u DMEM-u, uz dodatak FCS, L-glutamina i antibiotika. Ćelije su inkubirane 24, 48 i 72 sata, uz dodavanje antimikrotubularnih agenasa, kolhicina u finalnoj koncentraciji od 2 uM, i taksola 2 i 10 uM. Posle inkubacije, ćelije su ispirane, fiksirane i obrađivane do kalupljenja u Eponu. Polutanki isečci su bojeni Toluidin plavim i pomoću svetlosne mikroskopije određivan je procenat apoptotskih, multinuklearnih i ćelija blokiranih u mitozu, izraženo kao indeksi. Ultratanki preseki su kontrastirani i analizirani na elektronskom mikroskopu. Za identifikaciju mikrotubula koristili smo imunofluorescentne metode, gde su bojeni primarnim monokloškim antitelima na α -tubulin, čija se vizuelizacija vršila pomoću fluorescentno obeleženog sekundarnog antitela (Alexa 488). Western blot-om su analizirani proteini uključeni u proces apoptoze i autofagije - Bim, fosforilisani Bim, kaspaza-3, Mcl-1, LC3 i aktin, gde su korišćena primarna zečja poliklonska antitela i sekundarna antitela.

Pokazano je da je apoptotski indeks, već posle 24 sata inkubacije, povećan kod HL-60 ćelija, a naročito kod timocita, dok je kod C6 glioma povećan broj ćelija blokiranih u mitozu i multinuklearnih ćelija. EM analiza je pokazala karakteristične morfološke promene za apoptozu kod svih ćelija, uz izražene snopove mikrotubula pri inkubiranju sa taksolom, ali i pojavu autofagozoma kod C6 gliomskih ćelija, pri čemu je, kod nekih ćelija, otkrivena i apoptoza i autofagija istovremeno. Takođe, kod C6 gliomskih ćelija je pokazana i multinuklearnost, gde ćelije napuštaju mitotsku blokadu i aberantno završavaju mitozu, nezavisno od apoptoze. Ovo je potvrđeno i na konfokalnom mikroskopu, gde se, pored jasno izraženih snopova mikrotubula, zapaža i više nukleusa u tretiranim ćelijama. Western blot analiza je kod HL-60 ćelija pokazala ekspresiju proteina karakterističnih za apoptozu - Bim, fosforilisani Bim i kaspaza-3, dok njihove ekspresije nema kod C6 gliomskih ćelija, već samo ekspresija LC3I i LC3II, što je još jedan dokaz da se kod ovih ćelija odvija proces autofagije.

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da antimikrotubularni agensi, kolhicin i taksol, dovode do nastanka različitih oblika programirane ćelijske smrti, što zavisi, pre svega, od vrste ćelija, kao i načina njihove kultivacije. Bilo koji oblik programirane ćelijske smrti (apoptoza, autofagija ili apoptoza i autofagija istovremeno) nastaje usled poremećaja funkcije mikrotubula, izazvane delovanjem antimikrotubularnih agenasa.

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

KONCEPT REAKTIVNE ADVENTICIJE U REMODELOVANJU KRVNIH SUDOVA

M. Labudović Borović

Istraživanja krvnih sudova usmerena su, prevashodno, na učešće tunike intime i tunike medije u vaskularnom remodelovanju. Uloga tunike adventicije u ovom procesu predstavlja novi i nedovoljno istraženi koncept.

Pojam reaktivne adventicije podrazumeva niz interakcija između ćelija adventicije, kao i ćelija adventicije sa ćelijama drugih omotača zida krvnog suda, koje nastaju u odgovoru zida krvnog suda na oštećenje. Centralnu ulogu u remodelovanju krvnih sudova imaju rezidentne ćelije adventicije - fibroblasti i miofibroblasti, kao i aktivirani endotel vasa vasorum. Reprezentativni model za proučavanje koncepta reaktivne adventicije je aneurizma abdominalne aorte. Uloga adventicije u razvoju okluzivne ateroskleroze je nedovoljno proučena.

Rezultati naših istraživanja više različitih primera vaskularnog remodelovanja ukazuju na nekoliko činjenica, važnih za dalje razumevanje koncepta reaktivne adventicije.

Fibroblasti adventicije mogu se svrstati u dve grupe. Prvu grupu čine fibroblasti unutrašnjeg sloja adventicije koji pored imunoreaktivnosti na vimentin ispoljavaju i imunoreaktivnost na glatkomišićni aktin i dezmin. Broj i procentualno učešće ovih ćelija raste

statistički visoko značajno sa pojavom inflamacije u adventiciji. One su nosioci remodelovanja u aneurizmama abdominalne aorte i svojom sekretornom aktivnošću dovode do značajnog uvećanja adventicije, te u aneurizmama abdominalne aorte adventicija u vidu invazivnog tkiva progredira u unutrašnjost zida. Drugu grupu čine CD34 imunoreaktivni fibroblasti spoljašnjeg sloja adventicije, koji dominiraju u okluzivnoj aterosklerozi i brojniji su u arterijama ili segmentima arterija bez adventicijalnog inflamatornog infiltrata. Smatra se da ova grupa ćelija ima značaj rezidentnih progenitorskih ćelija vaskularnog zida, sa potencijalom da se diferencira u fibroblaste unutrašnjeg sloja adventicije, glatke mišićne ćelije i endotelne ćelije vasa vasorum.

Vaskularni odeljak adventicije ima sposobnost proliferacije u toku remodelovanja krvnih sudova. Ovaj proces aktivniji je u inflamiranoj adventiciji. Neovaskularne formacije su posebno brojne u aneurizmama abdominalne aorte i smatra se da njihovo prisustvo čini zid aneurizmi sklonim rupturi.

Ukupna debljina adventicije, kao i broj fibroblasta/miofibroblasta adventicije značajno raste sa starenjem, posebno kod žena.

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

MIKROMORFOLOŠKE I IMUNOHISTOHEMIJSKE KARAKTERISTIKE EKTOPIČNIH SENZORNIH NEURONA TRIGEMINUSNOG ŽIVCA U ČOVEKA

M. Ćetković-Milisavljević

Cilj naše studije je bilo proučavanje morfologije, histohemije i imunohistohemijskih karakteristika izmeštenih (ektopičnih) ganglijskih ćelija u intrakranijalnom ili koreninom delu trigeminusnog nerva (KTN). Od 40 proučavanih KTN poreklom od 20 osoba, 61 ektopični neuron je pronađen u 55,5% nerava, odnosno kod 80% osoba, bilo u senzornom

(22.5%) ili motornom korenu (22.5%) ili u oba korena istog KTN (10.0%). Najčešće smo nalazili izdvojene (singularne) nerone, a retko male grupe od dve ili tri ćelije. Prosečna vrednost veličine neurona bila je 27,6 x 41,6 μm (od 12,5x25,0 μm do 45,0 x 63,7 μm), prosečne površine od 927 μm^2 (od 245 do 2065 μm^2). Neuroni su obično bili ovalnog oblika, okruženi sa

prosečno 6,2 (od 2 do 17) izduženih satelitskih ćelija poređanih u jednom, a retko u dva ili tri sloja. Uočena je pozitivna imunska reakcija u svim neuronima na neuron specifičnu enolazu (NSE), protein gen produkt 9.5 (PGP9.5), neurofibrilarni protein (NFP) i sinaptofizin (SY), kao i u nekim neuronima na peptid regulisan kalcitoninskim genom (calcitonin gene-related peptide - CGRP; 24,4%), holecistokinin (CCK;

13,3%), somatostatin (SST; 17,8%), supstancu P (SP; 15,6%), vazoaktivni intestinalni polipeptid (VIP; 4,4%), neuropeptid Y (NPY; 8,9%) i serotonin (Se; 11,1%). Zaključili smo da ektopični neuroni u korenom delu trigeminusnog nerva morfološki i imunohistohemijski odgovaraju ćelijama iz trigeminalnog ganglionu.

MINI SIMPOZIJUM

LEČENJE TEŠKE KRANIOCEREBRALNE POVREDE

Klinika za neurohirurgiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

PATOFIZIOLOGIJA TEŠKE KRANIOCEREBRALNE POVREDE

B. Đurović

Kraniocerebralne povrede jedan su od vodećih javno zdravstvenih problema u svetu, nalaze se na trećem mestu iza kardiovaskularnih i malignih oboljenja. Predviđa se da će krajem 21 veka biti na prvom mestu. Trauma glave vodeći je uzrok smrti kod osoba do 40-ih godina života, naročito kod mladih od 25 godina. Vodeći uzrok kraniocerebralnih povreda su saobraćajne nesreće, potom padovi, sportske povrede i povrede iz vatrenog oružja. Preživeli nakon traumatske povrede mozga često imaju značajne kognitivne smetnje, smetnje ponašanja i komunikacije, a kod nekih se razvijaju i hronične komplikacije, kao epilepsija.

Smrtnost kod teških kraniocerebralnih povreda iznosi oko 27-33%. Računa se da oko 8000 osoba na 1 milion stanovnika godišnje doživi kraniocerebralnu povredu (svi tipovi povreda), od čega oko polovina zahteva bolnički tretman. Od tog broja oko 5% treba medicinsku rehabilitaciju i pomoć. Poslednjih desetak godina neurohirurgija u svetu uvodi u rutinsku praksu lečenja teških kraniocerebralnih povreda monitoring intrakranijumskog pritiska sa tendencijom sprovođenja dekompresivne kraniektomije kod refrakterne intrakranijumske hipertenzije koja nije mogla da se

kupira do tada standardnim terapijskim procedurama. U toku poslednje dve godine služba urgentne neurohirurgije, Kliničkog centra Srbije počinje takođe da uvodi u standardnu praksu lečenja pacijenata sa teškom povredom lobanje i mozga, gde je GCS manji od 8, monitoring intrakranijumskog pritiska i kod detekcije refrakterne intrakranijumske hipertenzije sprovodi se u određenim slučajevima dekompresivna kraniektomija. U prethodnom periodu ova služba je aktivno učestvovala u izvođenju velike svetske multicentrične studije kod neurotraumatizovanih pacijenata sa povećanim rizikom krvarenja a rezultati te studije su objavljeni u časopisu "LANCET" I to prvi Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. 14 jun 2010.god., i drugi The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. 26 mart 2011 god.

Nova svetla u izučavanju patofiziologije teških kraniocerebralnih povreda daju nadu u iznalaženju novih terapijskih procedura

Klinika za neurohirurgiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

MONITORING INTRAKRANIJUMSKOG PRITISKA

V. Bogosavljević

Povećanje intrakranijumskog pritiska predstavlja veliki problem kod neurohirurških pacijenata zbog njegovog složenog rešavanja uslovljenog specifičnostima anatomskih karakteristika mozga. Samo povećanje intrakranijumskog pritiska prouzrokuje poremećaj stanja sveti i jedan je od glavnih indikatora prognoze oporavka. Lečenje komatoznih pacijenata u mnogome zavisi od visine intrakranijumskog pritiska i njegove reakcije na primenjenu terapiju. Merenje intrakranijumskog pritiska uz pomoć senzora se vrši

više od 30 godina u Svetu, a kod nas u poslednjih 5 godina.

Za precizno merenje intrakranijumskog pritiska koriste se senzori koji mogu biti parenhimski ili intraventrikularni, u zavisnosti od mesta plasiranja. Sama intervencija ugradnje senzora ne predstavlja složenu hiruršku proceduru, a doprinosi lakšem pracenju i lečenju pacijenata. Metoda se koristi kod kraniocerebralnih povreda, spontanih moždanih krvavljenja i nešto ređe kod ekspanzivnih procesa.

Merenje intrakranijumskog pritiska uz pomoć senzora predstavlja kontinuirano praćenje u roku od 5-7 dana i za to vreme se očekuje da uz primenjenu terapiju dođe do oporavka. Ugrađeni senzori za intrakranijumski

pritisak ne predstavljaju smetnju za dalje dijagnostičke procedure, kao i negu pacijenata. Pojava infekcije nakon ugradnje senzora je veoma retka

Klinika za neurohirurgiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

DEKOMPRESIVNA KRANIEKTOMIJA U LEČENJU TEŠKE KRANIOCEREBRALNE POVREDE

G. Tasić

Dekompresivna kraniektomija podrazumeva široko uklanjanje kosti krova lobanje sa jedne ili sa obe strane od srednje linije, prosecanje tvrde moždane opne sa mogućnošću prolabiliranja hemisvere velikog mozga kroz nastali otvor na taj način, a potom sledi plastika mozdanog omotača i sutura mekih tkiva poglavine.

Ova procedura se primenjuje kod refrakterne intrakranijumske hipertenzije gde nikakvim predhodnim medicinskim postupcima nismo uspeli da spustimo intrakranijumski pritisak ispod 20mm živinog stuba.

Klinika za neurohirurgiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

SAVREMENO LEČENJE TEŠKIH KRANIOCEREBRALNIH POVREDA

V. Jovanović

Savremeno lečenje teških kranIOCerebralnih povreda gde je Glazgov Koma Skala jednako i manja od 7, podrazumeva kontinuiran boravak u centralnim intenzivnim hirurškim jedinicama pod kontinuiranim nadzorom polivalentnog tima koji uključuje neurohirurga, neuroanesteziologa, i ostalih specijalista po potrebi i medicinskih sestara-tehničara, pri čemu težimo da pored jednog besvesnog pacijenta bude i jedna sestra-tehničar. Ako incipijentni CT mozga

takvog pacijenta ne ukaže odmah na neurohirurški patološki supstrat koji zahteva neodložnu operaciju, onda se takav pacijent u sledećih 24časa potvrgava intervenciji ugradnje monitoringa za merenje intrakranijumskog pritiska, tako da pored standardne antiedematozne terapije i nadoknade tečnoasti i elektrolita, a na osnovu laboratorijskih nalaza, pacijent dobija manitol u bolusu ako je intrakranijumski pritisak iznad 20mm živinog stuba .

Klinika za neurohirurgiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

LEČENJE SEKVELA TEŠKE KRANIOCEREBRALNE POVREDE

V. Baščarević

Teške povrede mozga često prouzrokuju posledice koje kasnije značajno utiču na dužinu i stepen oporavka ovih pacijenata. Njihova učestalost i intenzitet su jako različiti, zavise od mnogih faktora, ali je njihovo rano prepoznavanje osnova kasnijeg uspešnog lečenja. Zbog velike varijacije simptoma često se jednim imenom nazivaju postramatski sindrom.

Radi bolje preglednosti podelili smo ih u tri velike grupe: fizičke, kognitivne i emocionalne posttraumatske simptome.

Fizički simptomi su najuočljiviji i ovde spadaju:
1. Motorni ispadi: pareze ili paralize kranijalnih nerava, pareze ili plegije ekstremiteta, poremećaj hoda, usporenost ili poremećaj motorike i koordinacije. 2. Senzorni ispadi: oštećenje vida, diplopije, oštećenje sluha, oštećenje čula mirisa, promene u toleranciji zvuka, svetla ili toplote. 3. Glavobolja: povremena, česta, stalna. 4. Epileptični napadi: variraju u učestalosti, vrsti napada i jačini 5. Naruženost usled povrede.

Kognitivne promene nakon povrede mozga predstavljaju poremećaji: 1. Pažnje: usporenost, hipervigilnost, smanjena sposobnost koncentracije, dezorijentacija prema ličnostima, 2. Memorije: od globalne amnezije do posttraumatske amnezije različitog stepena 3: Govora: disfazija, afazija, dizartrija, disnomija, 4. Vizuospacijalnog sistema: prostorna dezorijentacija, neverbalni kongnitivni deficit, 5. Rešavanja problema: generalizovani intelektualni deficit, usporeno i pogrešno odlučivanje, smanjenje mogućnosti apstraktnog mišljenja, tendencija ka perseveracijama.

Emocionalne posledice se vrlo često najteže dijagnostikuju i ovde spadaju: 1. Emocionalna labilnost, sa periodima pesimizma i optimizma, česte promene raspoloženja, 2. Iritabilnost, od lakše do teške agitacije i frustracije, bes. 3. Depresija, sa pojavom

suicidalnih ideja, tuge, gubitka nade, 4. Paranoja, gubitak poverenja u druge osobe, pojačana sumnjičavost, 5. Negacija, može varirati i do anozognozija.

S obzirom na veliki broj simptoma koji mogu nastati nakon povrede mozga a koji mogu trajati danima, mesecima pa i godinama, ne postoji specifična terapija postraumatskog sindroma, već se lečenje usmerava prema simptomima koji se pojavljuju, te je i lečenje multidisciplinarno: neurohirurg (na primer, u slučajevima pojave farmakorezistentne fokalne posttraumatske epilepsije jasno lokalizovane), neurolog (kod pojave glavobolje), fizijatar (kod nastanka motornih ili senzornih deficita različitog stepena), psihijatar i psihoterapeut (kod pojave emocionalnih promena) itd.

MINI SIMPOZIJUM

AKTUELNI PROBLEMI U DIJAGNOSTICI I
TERAPIJI URTIKARIJE I ANGIOEDEMA

Klinika za alergologiju i imunologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

ZNAČAJ ALERGIJE I INTOLERANCIJE NA HRANU U
NASTANKU URTIKARIJE

S. Rašković

Neželjene reakcije na hranu se mogu podeliti na toksične i netoksične, koje se dalje dele na alergijske (posredovane IgE ili non-IgE mehanizmima) i nealergijske reakcije preosetljivosti tj. intoleranciju. Intolerancija može biti enzimska (deficit laktaze), farmakološka (uzimanje hrane bogate histaminom) i nedefinisana. Neželjene reakcije na hranu javljaju se u oko 5% dečje populacije i oko 3-4% odraslih osoba. Za trend porasta alergija na hranu optužuju se promene u načinu ishrane (antioksidanti, masnoće, nutrijenti), primena antacida (izlaganje slabije prerađenom proteinu iz hrane), način pripremanja hrane (na pr. prženje i emulgovanje kikirikija pri pravljenju butera). Što se tiče alergije na hranu u užem smislu, glavni alergeni su glikoproteini hrane male molekulske težine (kikiriki, jaja, mleko, orasi, riba, školjke). Reakcija se manifestuje u smislu generalizovane anafilakse, ili gastrointestinalne, kožne i /ili respiratorne simptomatologije. Kožna anafilaksa se prezentuje u vidu urtikarije, angioedema, ređe raša po koži i /ili tzv „flushinga“. Imunološka komponenta mukozalne barijere digestivnog trakta obuhvata limfocite u epitelu

i lamini propriji, Peyer-ove ploče, sekretorni IgA i različite citokine. Promenjena intestinalna permeabilnost ima značaja u nastanku alergije na hranu, a takođe je značajana i komensalna flora, čija promena (na primer pri uzimanju antibiotika) može poremetiti oralnu toleranciju i dovesti do alergije. U održavanju mehanizma oralne tolerancije opisana je uloga nekoliko vrsta regulatornih T ćelija i intestinalnih epitelih ćelija. Visokodozna tolerancija obuhvata deleciju efektorskih T ćelija, a niskodozna je rezultat aktivacije regulatornih T ćelija sa supresorskim funkcijama, odnosno citokinskim profilom: IL-10, TGF-beta. Specifičan problem je intolerancija na konzervanse i aditive hrane (benzoati, sulfiti, glutamat, guar-guma, sintetične boje i dr), koja može izazvati urtikariju, angioedem, anafilaksu i bronhospazam. Dijagnoza alergije na hranu se potvrđuje kožnim prick testovima, određivanjem specifičnih IgE antitela i testovima oralne provokacije, dok se intolerancija na aditive potvrđuje peroralnim dozo-provokacionim testovima.

Klinika za alergologiju i imunologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

URTIKARIJA I INFEKCIJE

A. Perić-Popadić

Više godina unazad diskutuje se o infekcijama kao mogućim okidačima i prouzrokovačima urtikarija. Tačna uloga i patogeneza aktivacije mast ćelija infekcijom i dalje je nejasna. U slučajevima akutne spontane urtikarije nema sumnje o uzročnoj povezanosti sa infekcijama. Obično se radi o virusnim infekcijama (benigne virusne upale gornjeg respiratornog ili digestivnog trakta) naročito kod dece. Bakterijske infekcije koje izazivaju cistitis i tonzilitis, takođe, spominju se kao uzročnici akutne urtikarije.

Kod hroničnih urtikarija infekcija se kao uzročnik uzima sa rezervom, iako sve hronične urtikarije moraju započeti kao akutne.

Klinička iskustva pokazuju uspostavljanje remisije kod spontanih hroničnih urtikarija nakon uspešnog lečenja perzistentne infekcije. Najviše podataka ima o infekcijama digestivnog trakta, ali takođe, i infekcija zuba i ORL regiona. U literaturi postoje studije koje pokazuju značajno poboljšanje hronične urtikarije nakon eradikacije dokazane

Helicobacter pylori infekcije, u odnosu na nelečene bolesnike. Dve studije pominju postojanje abnormalnih seroloških parametara za perzistentnu jersiniozu, bolesnika sa hroničnom urtikarijom. Što se tiče parazitoza, najviše se pominje uloga infestacije sa *Blastocystis hominis* i *Giardia lamblia*-om. Mnogo ređe opisane su druge parazitoze izazvane mikroorganizmima kao što je *Trichinella*, *Trichomonas vaginalis* i *Toxocara canis*. Dosadašnji podaci nisu pokazali povezanost između gljivičnih infekcija (na pr *Candida* spp) i hronične urtikarije.

Patogenetski mehanizam kojim infekcija može indukovati urtikariju daleko je od jasnog. Smatra se da je najmanje kod jedne trećine slučajeva spontana hronična urtikarija udružena sa autoreaktivnošću, odnosno autoimunitetom. Mehanizam kojim patogeni mikroorganizmi mogu prouzrokovati autoimunost su: molekularna mimikrija, nespecifična aktivacija različitih delova imunskog sistema, pojavljivanje skrivenih antigena nakon inflamatorne reakcije. Ukoliko se infekcija identifikuje potrebno je adekvatno lečenje.

Klinika za alergologiju i imunologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

SAVREMENA TERAPIJA HRONIČNE URTIKARIJE

Ž. Jovičić, S. Rašković, M. Bogić

Urtikarija predstavlja heterogenu grupu oboljenja koje nastaju pod uticajem različitih provokacionih i potpomažućih faktora. Dva ili više podtipova urtikarije mogu da budu prisutna kod istog pacijenta. Cilj tretmana u osnovi je isti za sve vrste urtikarija i svodi se na potrebu za kompletnim uklanjanjem simptoma. Da bi se ovo postiglo, strategija lečenja može se podeliti u dva osnovna pravca: identifikaciju i eliminaciju uzročnog faktora (bolesti) i/ili potpomažućih faktora, i tretman koji ima za cilj smanjenje simptoma. Preporučeno je izbegavanje provocirajućih faktora, koja se može primeniti kod retkih slučajeva IgE posredovane urtikarije i delom kod pacijenata sa fizičkim urtikarijama. Kada se govori o medikamentoznoj terapiji prva linija su nesedirajući H1 antihistaminici. Ako nisu efikasni u standardnim dozama preporučuje se povećanje doze i do četiri puta. Alternativno treba zameniti jedan antihistaminik drugim. Pacijenti koji ne odgovaraju na povećane doze nesedirajućih antihistaminika, potrebno je dodati lekove iz druge terapijske linije. Antileukotrijenski lekovi za sada se

retko koriste kao monoterapija a preporučeno je njihovo uzimanje u kombinaciji sa nesedirajućim H1 antihistaminicima. Kortikosteroidi su efikasni ali zbog svojih brojnih drugih dejstava, preporuka je da se koriste samo kao kratkotrajna terapija kod pogoršanja simptoma. Monoklonsko antitelo protiv IgE, omalizumab se sve više koristi u lečenju, efekti su pozitivni, a osnovni nedostatak ove terapije je za sada visoka cena lečenja. Ciklosporin A je svoje mesto u terapiji našao kod lečenja pacijenata sa teškim formama bolesti koji ne odgovaraju na bilo koju dozu antihistaminika. Potoje pojedinačni slučajevi koji su uspešno tretirani intravenskim imunoglobulinima ili anti-TNF terapijom. Ovakvi modusi tretmana rezervisani su samo za dobro definisane slučajeve u specijalizovanim institucijama. Pokušana je terapija kod rezistentnih slučajeva hronične urtikarije i sa brojnim drugim lekovima: ketotifenom, hidroksihlorokinom, varfarinom, doksepinom, nifedipinom. Dokazi da ova terapija deluje za sada nisu dovoljni da bi bili preporučeni u terapijskom režimu pacijenata.

Klinika za alergologiju i imunologiju KCS, Beograd

URTIKARIJA KOD BOLESNIKA SA KRIOGLOBULINEMIJOM

S. Arandžević

Krioglobulini su abnormalni imunoglobulini koji reverzibilno precipitiraju kada se serum inkubira na temperaturi nižoj od 37°C. Osobe sa mešovitom krioglobulinemijom predstavljaju veoma heterogenu grupu, širokog spektra koji ide od laboratorijskog nalaza krioglobulinemije, sve do ispoljenog krioglobulinemijskog sindroma sa svim svojim

kliničkim i laboratorijskim parametrima. Kožne promene tipa purpura tipičan su deo kliničke slike krioglobulinemijskog sindroma, pored njih česte su manifestacije tipa liveda, nekrotičnih ulkusa i pruriga. Međutim, zapaženo je i prisutvo urtikarije/angioedema. Moglo bi se pretpostaviti da se radi o hipokomplementemijskom urtikarijalnom vaskulitisu,

imajuću u vidu potrošnju komplementa kao jednu od tipičnih laboratorijskih karakteristika, kao i histološku srodnost purpuričnih i urtikarijalno vaskulitisa. Opisane su i tipične urtikarijalne promene koje u svojoj osnovi nemaju vaskulitis. U okviru ispitivanja kliničkog značaja krioglobulina kod bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE), ispitivali smo učestalost i karakteristike kožnih promena tipa urtikarija/angioedem. Ispitivanjem je obuhvaćeno 80 bolesnika sa SLE, od koji je 40 sa krioglobulinemijom, 40 bez, kao i 40 bolesnika sa krioglobulinemijom različite etiologije. Kod bolesnika sa krioglobulinemijom zapaženo je značajno prisustvo promena tipa urtikarija/angioedem. Promene su manifestovane najčešće kao hronična recidivantna urtikarija, urtikarijalni vaskulitis, istovremeno prisustvo purpura i urtikarije i najređe kao akutna urtikarija. Bolesnici sa SLE, krioglobulinemijom i

prisutnom urtikarijom, imali su veći indeks aktivnosti osnovne bolesti. Nađeno je značajno veće prisustvo paraproteinemije kod bolesnika sa krioglobulinemijom i urtikarijom, dok nije pokazana povezanost sa drugim relevantnim laboratorijskim parametrima. Kod najvećeg broja bolesnika bila je prisutna urtikarija/angioedem bez kliničkih karakteristika i histološke potvrde u smislu vaskulitisa. Zapažena je heterogenost kožnih manifestacija kod bolesnika sa krioglobulinemijom, pri čemu urtikarija/angioedem zauzima značajno mesto. To nalaže potrebu za testiranjem na prisustvo krioglobulina, posebno kod osoba sa hroničnom/recidivantnom urtikarijom, urtikarijom na hladnoću, kao i urtikarijalnim vaskulitisom, zbog terapijskog i prognostičkog značaja i moguće povezanosti sa drugim oboljenjima (HCV, druge infekcije, limfoproliferativne bolesti).

Klinika za alergologiju i imunologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

HEREDITARNI ANGIOEDEM U SRBIJI

S. Andrejević

Hereditarni angioedem (HAE) je retko autozomno dominantno oboljenje koje se karakteriše ponavljanim epizodama angioedema i smanjenom funkcijom C1 inhibitora nastalom usled njegove smanjene transkripcije ili produkcije nefunkcionalnog proteina. HAE može dovesti do životno ugrožavajućih laringealnih angioedema i kliničke slike akutnog abdomena. Procenjuje se da je prevalenca ovog oboljenja 1/50 000 stanovnika, bez etničkih razlika. Pozitivnu porodičnu anamnezu ima oko 75% obolelih. Učestalost spontanih mutacija je oko 25% i opisano je više od 100 različitih mutacija gena za C1 inhibitor. Postoji velika varijabilnost u učestalosti otoka i težine kliničke slike i skoro da nema korelacije između simptoma i tipa genetskog defekta. Napadi otoka mogu biti precipitirani traumom, nekim lekovima i emocionalnim stresom. Primenjuju se tri principa lečenja: 1) dugotrajna profilaksa koja bi trebalo da spreči pojavu otoka; 2) kratkotrajna profilaksa koja se primenjuje pre planirane hirurške ili stomatološke intervencije i 3) lečenje akutnih napada angioedema. Dugotrajna profilaksa obezbeđuje se uzimanjem

atenuiranih androgena (danazol) ili antifibrinolitičkih lekova (traneksaminska kiselina), dok se u akutnim napadima koriste preparati C1 inhibitora ili inhibitori kalikreina i bradikininskih receptora. U Srbiji je registrovano 49 pacijenata sa ovim oboljenjem. Prema broju stanovnika njihov broj je verovatno viši, a da tegobe nisu pripisane ovom oboljenju. Dvadeset pacijenata ima srodnike sa HAE-om. Za 11 pacijenata nemamo pouzdane kliničke i epidemiološke podatke. Tokom perioda praćenja od pet godina zabeležen je jedan fatalni ishod zbog laringealnog angioedema. Troje pacijenata je traheotomisano u akutnom napadu. U Srbiji nisu registrovani lekovi koji se koriste za profilaksu, kao ni lečenje akutnih napada. Pacijenti se leče davanjem sveže smrznute plazme (SZP) u akutnom napadu angioedema i kratkotrajnoj profilaksi. Osim potencijalnog rizika od transmisije patogena, SZP nosi rizik jer sadrži medijatore koji mogu pogoršati otok. Naši naponi usmereni su ka formiranju nacionalnog registra pacijenata obolelih od HAE, kao i ka registraciji preparata za njihovo lečenje.

Klinika za alergologiju i imunologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

MELKERSSON-ROSENTHAL-OV SINDROM- PRIKAZ SLUČAJEVA

J. Bolpačić

Melkersson-Rosenthal-ov sindrom (MRS) je retko oboljenje, nepoznate etiologije koje karakteriše trijada: recidivantni ili prezistentni otoci orofacijalne regije, lingua plicata i rekurentne paralize nervusa facialisa. Znatno češće se sreću oligo- i monosimptomatske forme ovog sindroma, pri čemu je otok usana najčešći. Patohistološki se prezentuje kao cheillitis granulomatosus. MRS je laboratorijski nespecifično i diferencijalno dijagnostički kompleksno oboljenje, posebno u slučaju recidivantnog angioedema usana, hereditarnog angioedema, infektivnog granuloma, oralne forme sarkoidoze, Kronove bolesti, limfatičke opstrukcije i dr. Prikazujemo šest pacijenta

koji su upućeni u Kliniku za alergologiju i imunologiju KCS-a pod dijagnozom recidivantnih angioedema usana, a kod kojih je nakon detaljne evaluacije postavljena dijagnoza MRS-a. Tri bolesnika su imala kompletnu kliničku sliku, dva oligosimptomatsku i jedan monosimptomatsku formu ovog oboljenja. Kod svih pacijenata urađena je histopatološka analiza bioptata oralne mukoze koja je potvrdila postojanje nekazeoznih epitelioidnih granuloma, čime je potvrđena dijagnoza Chellitis granulomatosus. Pacijenti su tretirani sistemskim kortikosteroidima, anaboličkim lekovima i antihistaminicima sa različitim terapijskim efektom.

MINI SIMPOZIJUM

HIV-AIDS: 30 GODINA KASNIJE

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

VIRUSOLOŠKA DIJAGNOSTIKA U TOKU HIV INFEKCIJE

M. Stanojević

Tokom tri decenije istraživanja epidemije HIV/AIDS-a razvijale su se i menjale laboratorijske metode za dijagnozu i praćenje HIV infekcije. Sa primenom antiretrovirusne terapije (ARV) uočena je pojava rezistencije virusa na njihovo delovanje. Naime, rezistencija na pojedini antiretrovirusni lek je neizbežna posledica nepotpune supresije virusne replikacije i selektivnog pritiska ARV leka. Intenzitet i brzina replikacije kao i velika genetička varijabilnost HIV-a, u okolnostima nastavljenе replikacije u prisustvu leka veoma brzo dovode do pojave virusnih varijanti sa izmenjenom osetljivošću na lekove. Danas je u upotrebi preko 30 antiretrovirusnih lekova i njihovih kombinacija ali nema ARV agensa na koji virus do sada nije pokazao otpornost. Promene virusnog genoma koje dovode do rezistencije najčešće su tačkaste mutacije. Do danas je, za više od 150 mutacija, utvrđeno da su povezane sa rezistencijom, bilo samostalno ili udruženo. Mutacije se označavaju brojem koji odgovara poziciji duž aminokiselinskog (AK) lanca, uz koji stoji oznaka AK u "divljem", osetljivom soju i oznaka izmenjene aminokiseline, po jednoslovnom obeležavanju aminokiselina (npr. oznaka L90M označava da je aminokiselina leucin koja se u divljem soju virusa nalazi na poziciji 90, zamenjena aminokiselinom metionin).

Prisustvo karakterističnih mutacija uzrokuje otpornost virusa na dejstvo ARV leka tako što smanjuje afinitet vezivanja leka za aktivno mesto enzima ili pak taj biohemijski mehanizam može da bude znatno složeniji, i da uključuje aktivno isecanje dideoksinulkeozida iz novonastalog lanca i spašavanje njegove dalje sinteze – što je slučaj sa rezistencijom na neke NRTI agense. Mutacije, takođe, mogu da budu na pozicijama koje obuhvataju mesto vezivanja i

delovanja enzima, što je slučaj sa nekim od mutacija povezanim sa rezistencijom na proteazne inhibitore.

Za neke ARV lekove jedna jedina mutacija na kritičnom mestu može da uslovi izrazitu rezistenciju (takav je slučaj sa lamivudinom - mutacija M184V). Za većinu lekova potrebna je akumulacija većeg broja mutacija da bi se dostigao visok nivo rezistencije (npr. AZT ili inhibitori proteaze). Ova osobina se opisuje kao genetička barijera određenog leka.

Postojanje rezistencije virusa na delovanje antiretrovirusnih lekova može da se utvrdi na nivou genotipa ili na nivou fenotipa. Oba pristupa imaju svoje prednosti i mane.

Poseban problem predstavlja pojava primarne rezistencije (engl. transmitted drug resistance - TDR), kod osoba koje prethodno nisu primale ARV. Evolucija mutacija kod primarne rezistencije može da bude različita: od perzistencije do potpune reverzije u divlji soj, sa različitim spektrom prelaznih mutacija, koje su same po sebi, takođe, transmisivne. Obrazci rezistencije su različiti kod lečenih u odnosu na pacijente koji nisu primali terapiju: kod terapijskog neuspeha najčešće je prisutan veći broj karakterističnih mutacija, dok se primarna rezistencija načešće manifestuje pojedinačnim mutacijam. Skorašnja istraživanja su pokazala da mutacije kod primarne rezistencije mogu da se održe godinama, i bez delovanja selektivnog pritiska terapije. Značajan problem za javno zdravlje može da nastane ukoliko dođe do dalje transmisije ovih DRM novoinficiranim osobama.

Određivanje rezistencije danas je uključeno u standardne protokole dijagnoze i lečenja HIV pozitivnih pacijenata

*Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu;
Klinika za infektivne i tropske bolesti "Dr Kosta Todorović" KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

TOKSIČNOST ANTIRETROVIRUSNE TERAPIJE

G. Dragović Lukić, Đ. Jevtović

Uvođenje kombinovane, visoko aktivne antiretrovirusne terapije (highly active antiretroviral therapy, HAART) u kliničku praksu bez svake sumnje je dovelo do smanjenja stope mortaliteta i morbiditeta kod pacijenata sa HIV-infekcijom, a epidemija HIV/AIDS-a je donekle stavljena pod kontrolu. Međutim, ovakav koncept lečenja je pored svojih prednosti pokazao i određene nedostatke, kao što su razvoj rezistencije, pojava neželjenih i toksičnih efekata koji ponekad mogu biti sa fatalnim ishodom.

Jedan od neželjenih efekata HAART-a, koji se danas prepoznaje kao posebni entitet i sve više stavlja u fokus kliničkih istraživanja je metabolički sindrom. Kako jedinstvena i precizna definicija metaboličkog sindroma nije internacionalno usvojena, tako su i procene o učestalosti ovog sindroma različite i kreću se u intevalu od 18-33%. Utvrđeno je da pacijenti koji u sastvu HAART-a sadrži lekove iz grupe inhibitora proteaza (PI) češće razvijaju metabolički sindrom, koji dovodi do porasta kardiovaskularnog rizika (1.4

kardiovaskularna događaja na 1000 terapijskih godina, prema Framingham-ovoj tabeli). Metabolički sindrom je u vezi sa somatskim promenama u organizmu (lipodistrofija/lipoatrofija), uključujući dislipidemije (kod oko 70% pacijenata), insulinsku rezistenciju (porast vrednosti C-peptida i insulina), dijabetes melitus tip 2 (kod 8%-10% pacijenata), hipertenziju (kod preko 35% pacijenata), poremećaje koagulacije (25% pacijenata), laktičnu acidozu i povišene vrednosti jetrenih enzima (transaminaza).

Bolje razumevanje molekularnog mehanizma odgovornog za razvoj metaboličkog sindroma trebalo bi da dovede do razvoja novih lekova koji bi redukovali pojavu kardiovaskularnog rizika kod pacijenata na HAART-u. U cilju redukcije neželjenih kardiovaskularnih događaja kao posledice metaboličkog sindroma indukovano primenom HAART-a, neophodna je precizna stratifikacija kardiovaskularnog rizika i redovan kardiovaskularni monitoring pacijenata.

Klinika za infektivne i tropske bolesti KCS, Beograd

BOLEST IMUNSKE REKONSTRUCIJE

D. Salemović

Uvod: Sve više je saznanja o tome da jedan broj HIV-om inficiranih osoba koje su na uspešnoj kombinovanoj antiretrovirusnoj terapiji (HAART), dobiju oportunističke infekcije (OI), koje se u kontekstu uspešne HAART nazivaju bolestima imunske rekonstrukcije (IRD, „Immune Restoration Diseases“). Istraživali smo rizik od pojave IRD kod naših pacijenata.

Metode: Retrospektivna kohortna studija obuhvatila je 389 pacijenata na HAART u Klinici za infektivne bolesti KCS u Beogradu sa ciljem da se utvrdi učestalost i rizici za pojavu IRD. Inicijalne i vrednosti imunoloških i virusoloških parametara, kao što su broj CD4+ T limfocita i viremija, korišćeni su za procenu terapijskog uspeha.

Rezultat: Tokom uspešne HAART (značajan porast broja perifernih CD4+ T ćelija i postizanje nedetektabilne viremije) i bar jedna epizoda IRD

registrovani su kod 65 ispitanika (16.7%). Srednje vreme protklo od započinjanja HAART i pojave IRD bilo je 4.6 meseci (u rasponu 2 -12). Dijagnoze koje su označavale IRD su bile: dermatomalni herpes zoster (n=26), plućna TB (4), TB eksudativni perikarditis (2), TB limfadenitis (2), cerebralna toksoplazmoza (1), PML (1), inflamirani molluscum (1), inflamirani C. albicans angularni heilitis (3), genitalni herpes simplex (2), tinea corporis (3), CMV retinitis (2), CMV vitritis (1) i hepatitis B (3) ili C (15). Inicijalni broj CD4+ T ćelija ispod 100/mm³ je bio nezavisni prediktor (OR 2.5, 95%CI 0.9-6.4) IRD, dok je porast broja CD4+ T ćelija na vrednosti >400/mm³, ali n i nedetektabilna viremija, bio negativni prediktor IRD (OR 0.3, 95%CI 0.1-0.8).

Zaključak: Da bi se izbegla IRD kod pacijenata sa uznapredovalom HIV bolešću, HAART bi trebalo započeti pre nego što broj perifernih CD4+ T ćelija opadne na vrednosti ispod 100/mm³.

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

HIV I KO-INFEKCIJE

J. Ranin

UVOD: Infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV) i hepatitis C (HCV) i B (HBV) virusima imaju slične načine prenošenja, te je učestalost istovremenog javljanja ovih infekcija velika. Visokopotentna antiretrovirusna terapija (HAART) doprinela je smanjenju morbiditeta od AIDS definišućih stanja i stepena mortaliteta pacijenata sa HIV infekcijom. S druge strane, produžen tok HIV infekcije uz HAART dopušta progresiju hroničnih istovremenih HCV i HBV infekcija, te je terminalna bolest jetre poslednjih godina postala jedan od vodećih uzroka mortaliteta pacijenata sa HIV infekcijom.

CILJ: Studija je sprovedena da se utvrdi prevalenca istovremenih HCV i HBV infekcija u populaciji pacijenata sa HIV infekcijom u Srbiji, te da se ispita međusobna interakcija HIV infekcije i ovih hepatotropnih virusnih infekcija, kao i uticaj njihove interakcije na stepen morbiditeta i mortaliteta pacijenata sa HIV infekcijom u Srbiji.

BOLESNICI I METODE: Ova kohortna studija uključila je 840 pacijenata sa HIV infekcijom koji su primali HAART. Pacijenti su u zavisnosti od postojanja istovremene infekcije hepatotropnim virusima podeljeni u četiri grupe, HIV monoinfekcija, HIV/HCV istovremena infekcija, HIV/HBV istovremena infekcija i HIV/HCV/HBV istovremena infekcija. Kontrolnu grupu činili su pacijenti sa HCV monoinfekcijom. Srednje vreme praćenja je bilo 71,91 meseci po pacijentu. Na osnovu kliničkih, virusoloških i imunoloških parametara utvrđeni su preterapijski diskriminatori koji su karakterisali navedene grupe pacijenata, a potom i karakter međusobne interakcije ovih virusnih infekcija posle godinu dana, kao i posle dugotrajne primene HAART. Podaci su statistički obrađeni korišćenjem metoda analize varijanse sa

ponovljenim merenjem, logističke regresije i Cox-ove proporcionalne hazardne regresione analize u okviru paketa SPSS.

REZULTATI: Prevalenca istovremene HCV je 25,6 %, a HBV infekcije je 6,2 % kod pacijenata sa HIV infekcijom u Srbiji, a od toga je 1,7 % pacijenata imalo sve tri istovremene infekcije. Pacijenti sa HIV/HCV istovremenom infekcijom su bili u većem riziku za pojavu izražene imunodeficijencije (OR 1,775; 95% IP 1,279 – 2,464) i AIDS definišućih stanja (OR 1,660; 95% IP 1,207 – 2,284), u odnosu na ostale pacijente, u prirodnom toku HIV infekcije, a u odnosu na pacijente sa HCV monoinfekcijom imali su teži stepen fibroze (OR 1,823; 95% IP 0,966 – 3,443) i lošiji virusološki odgovor (SVR) na standardnu anti-HCV terapiju (OR 0,213; 95% IP 0,063 – 0,723). HCV infekcija bila je udružena sa povećanim rizikom od imunološkog neuspeha jednogodišnje primene HAART kod ispitivanih pacijenata (OR 1,774; 95% IP 1,261 – 2,497), dok HBV infekcija nije imala uticaj. Od 113 smrtnih ishoda, bolesti jetre su bile uzrok u 15 %. Istovremena HCV infekcija bila je udružena sa povećanjem rizika od smrtnog ishoda (HR 2,139; 95% IP 1,474 – 3,104) posle višegodišnje primene HAART, dok HBV istovremena infekcija nije imala uticaja na stepen mortaliteta.

ZAKLJUČAK: Nepovoljna međusobna interakcija između istovremenih HIV i HCV infekcija, kako u prirodnom toku HIV infekcije tako i uz HAART, nalaže uspostavljanje optimalne strategije lečenja HCV infekcije u toku HIV infekcije, tim pre što odsustvo značajne interakcije između HIV i HBV infekcije kod ispitivanih pacijenata, između ostalog, možemo objasniti uspešnom istovremenom antivirusnom terapijom.

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

PROGNOZA HIV INFEKCIJE

D. Jevtović

Uvod. Za procenu uspešnosti kombinovane antiretrovirusne terapije (kART) analizirali smo ishod bolesti kod HIV-om inficiranih koji su kART lečeni u Infektivnoj klinici KCS, od početka 1998. do kraja 2009. godine. Ovom kohortnom studijom obuhvaćeno je 840 neselektovanih pacijenata, koji su prosečno

imali uznapredovalu HIV infekciju, a praćeni su tokom 6.6 ± 3.4 godine (u rasponu 1-14). kART je smatrana uspešnom ako je postignuta nedetektibilna viremija i porast broja perifernih CD4 limfocita na vrednosti iznad $350/\mu\text{L}$.

Rezultati. Od 544 pacijenata koji su bili dostupni za evaluaciju do kraja perioda praćenja, 34 (6.2%) je doživelo terapijski neuspeh, dok je kod 510 (93.7%) postignut optimalni virusološki odgovor, od kojih je kod 70.1% ostvarena i zadovoljavajuća imunska rekonstitucija. Tokom trajanja ove studije 113 pacijenata je umrlo. Uspešna kART posle godinu dana primene je bila jedini nezavisni prediktor uspešnosti do kraja praćenja ishoda lečenja, dok su lečenje mono/dualnom antiretrovirusnom terapijom pre kART, HCV koinfekcija, dijagnoza AIDS pre otpočinjanja lečenja,

kao i inicijalni broj CD4 cell ispod $200/\mu\text{L}$, bili faktori koji su sprečavali optimalni uspeh HAART. Optimalni terapijski uspeh posle prosečno 6.6 godina bio je nezavisni prediktor preživljavanja.

Zaključak. Ako pacijenti sa uznapredovalom HIV infekcijom započnu HAART, postignu i održavaju dobru komplijansu; tokom prve godine lečenja ostvare optimalni terapijski uspeh, održe ga tokom prosečno 6.6 godina, imajuće verovatnoću četrnaestogodišnjeg preživljavanja od oko 90%.

MINI SIMPOZIJUM

SAVREMENI PRISTUP HIRURŠKOM LEČENJU
HIPERPARATIROIDIZMA

*Centar za endokrinu hirurgiju, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KCS,
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

ISTORIJAT HIRURGIJE PARATIROIDNIH ŽLEZDI

*I. Paunović, A. Diklić, N. Kalezić, M. Kažić, G. Zorić, N. Slijepčević, K. Taušanović,
R. Stojanić, M. Denović, V. Sabljak, V. Antonijević, V. Živaljević*

Prvi opis paratiroidnih žlezda dao je londonski anatom Ričard Oven, 1850. godine, koje je otkrio u toku disekcije nosoroga koji je uginuo u londonskom zološkom vrtu. O svom otkriću on je napisao rad i objavio ga u časopisu Zoological Proceedings 1862. godine. Otkriću Ovena nije davano na značaju, s obzirom na to da on nije uradio histološku konfirmaciju, tako da možemo reći da je student medicine Ivar Sandström prvi koji je otkrio, opisao poziciju, veličinu i arterijsku vaskularizaciju paratiroidnih žlezdi 1887. godine. Njegov rad objavljen je na švedskom jeziku u časopisu Uppsala Medical Journal. Vilijam Halšted prvi je uočio značaj vaskularizacije paratiroidnih žlezdi. Druga dva velika hirurga tog vremena Teodor Koher i Teodor Bilrot, nisu shvatali značaj paratiroidnih žlezdi za tireoidnu hirurgiju. Bilrotov učenik Anton Velfler daje prvi detaljni opis tetanije kod pacijenta kome je Bilrot uradio totalnu tireoidektomiju. U to vreme hirurško znanje o paraštitastim žlezdama sastojalo se u razumevanju povezanosti sa komplikacijama posle

totalne tireoidektomije. Početak hirurškog lečenja hiperparatiroidizma povezan je sa imenom bečkog hirurga Feliksa Mandla i njegovog pacijenta Alberta Gana. Mandlov pacijent imao je bol u nozi kao posledicu frakture femura i mnogobrojne koštane ciste. Vrednost kalcijuma u krvi i urinu bila je visoka i Mandl je ovog pacijenta najpre lečio davanjem ekstrakta paraštitastih žlezdi, ali je iz nekog razloga sredinom 1925. godine promenio svoj pristup i odlučio da ga operiše pacijenta i uklonio je veliki tumor paraštitaste žlezde. Pacijent je kasnije umro zbog rekurentne bolesti i možemo predpostaviti da je Mandl najverovatnije prvi hirurg koji je operisao karcinom paraštitaste žlezde. Prve hirurške korekcije sekundarnog hiperparatiroidizma uradili su Stanbery 1960. – subtotalnu paratiroidektomiju i Alveryd 1968. godine – totalnu paratiroidektomiju sa autotransplantacijom. Danas se dijagoza hiperparatiroidizma može brzo i efikasno postaviti, a hirurško lečenje je efikasno i bezbedno.

*Centar za endokrinu hirurgiju, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KCS,
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

HIRURŠKO LEČENJE PRIMARNOG HIPERPARATIROIDIZMA

*I. Paunović, A. Diklić, N. Kalezić, M. Kažić, G. Zorić, N. Slijepčević,
K. Taušanović, R. Stojanić, M. Denović, V. Sabljak, V. Antonijević, V. Živaljević*

Hirurško lečenje primarnog hiperparatiroidizma jedna je od najvažnijih oblasti u endokrinom hirurgiji. Za uspešnu primarnu operaciju neophodna su lokalizacijska ispitivanja (ultrasonografija, MIBI scintigrafija, kompjuterizovana tomografija i NMR) kao i pouzdana funkcionalna dijagnoza. U tercijalnoj hirurškoj ustanovi uzrok primarnog hiperparatiroidizma otkriva se u preko 98% slučajeva.

Savremeni hirurški pristup je da se identifikuju sve paratiroidne žlezde kako obolele tako i zdrave. Adenom se leči ekstimacijom i eventualno biopsijom jedne od preostalih normalnih žlezda (u slučaju nedostupnosti brzog PTH testa). Hiperplazija se koriguje subtotalnom paratiroidektomijom, pri čemu se odstrane tri cele žlezde, a od četvrte se ostavlja oko 50 mg tkiva, koje mora imati adekvatnu vaskularizaciju.

Alternativan postupak je totalna paratiroidektomija i autotransplantacija u mišić. Neophodno je da se uspeh operacije evaluira intraoperativnim određivanjem vrednosti PTH hormona (tzv. brzi PTH test). Hiruško lečenje može u pojedinim slučajevima biti tehnički zahtevno zbog ektopičnog položaja adenoma. Donje paratiroidne žlezde najčešće su ektopičko locirane u prednjem medijastinumu ili intratiroidno, dok se adenom gornjih paratiroidnih žlezda najčešće spušta retroezofagealno ili u zadnji medijastinum. Ukoliko se na primarnoj operaciji nije otkriven uzrok primarnog

hiperparatiroidizma potrebno je pre reoperacije ponoviti lokalizacijska ispitivanja i pacijenta operisati primenom radiovođene paratiroidektomije. Hiruško lečenje primarnog hiperparatiroidizma je uspešno, posebno u slučajevima kada je uzrok primarnog hiperparatiroidizma adenom. Kod hiperplazije moguć je i recidiv i/ili trajni hipoparatiroidizam.

Kod operisanih sa velikim deficitom kalcijuma u kostima, postoperativna hipokalcemija zbog "gladi" kostiju za kalcijumom uspešno se sprečava intenzivnom supstitucijom kalcijumom.

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

SAVREMENI PRINCIPI ANESTEZIJE KOD OPERACIJA PRIMARNOG HIPERPARATIREOIDIZMA

N. Kalezić, A. Diklić, V. Živaljević, M. Kažić, V. Sabljak, V. Antonijević, G. Zorić, N. Slijepčević, K. Taušanović, R. Stojanić, M. Denović, I. Paunović

Primarni hiperparatiroidizam (pHPT), uzrokovan pojačanim lučenjem paratiroidnog hormona i posledičnim povišenim vrednostima kalcijuma (Ca) u krvi, odlukuje se nizom poremećaja na većini organa i organskih sistema što je od značaja za preoperativnu pripremu, izbor i vođenje anestezije, kao i za neposredan postoperativni tok. Veoma visoke vrednosti Ca, karakteristične za pHPT, mogu biti uzrok hiperkalcemične krize i smrtnog ishoda, pa zahtevaju hitnu intravensku terapiju: rehidraciju, a zatim primenu diuretika Henleove petlje, uz supstituciju kalijuma i drugih elektrolita koji će se takođe izlučivati zbog forsirane diureze.

Sa anesteziološkog stanovišta, od posebne važnosti su repekusije hiperkalcemije na kardiovaskularni i koštano-zglobni sistem, kao i mogući poremećaji bubrežne funkcije. Sklonost ka hipertenziji i poremećajima srčanog ritma ovih bolesnika uslovljava izbor anestezioloških agenasa koji nisu simpatikomimetici i ne dovode do značajnijih kolebanja hemodinamskih parametara. Mogućnost poremećaja bubrežne funkcije implicira preoperativnu kvantifikaciju glomerulske filtracije, pa ukoliko je ona smanjena, preporučen je izbor agenasa koji se metabolišu i izlučuju drugim putevima ili – redukcija

doza, ukoliko se ne može izbeći renalna eliminacija leka. Osteoporoza i fragilnost koštano-zglobnog sistema zahtevaju pažljivu manipulaciju prilikom pozicioniranja bolesnika na operacionom stolu, a posebno obazrivu i limitiranu ekstenziju vrata prilikom laringoskopije i endotrahealne intubacije.

Izbor anesteziološke tehnike uslovljen je izborom hirurške tehnike, uzrokom pHPT, komorbiditetom bolesnika i ličnim afinitetom anesteziologa i pacijenta. Primena lokalne anestezije (superficialni blok pleksusa cervikalisa, duboki blok ili kombinacija ova dva bloka) primerena je kod minimalno invazivnih procedura, kod solitarnih, dobro lokalizovanih adenoma, pod uslovom da bolesnik želi da bude budan u toku operacije na vratu i da je anesteziolog familijaran sa tom tehnikom. Najčešće se primenjuje opšta endotrahealna anestezija sa mišićnom relaksacijom i mehaničkom ventilacijom pluća jer omogućava potpunu kontrolu ventilacije i daje dobar komfor pacijentu i hirurgu.

Od postoperativnih komplikacija najveći značaj za anesteziologe imaju postoperativni hematom i ekstremna hipokalcemija jer zahtevaju hitan anesteziološko-reanimatološki tretman.

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

REOPERACIJE KOD OBOLELIH OD HIPERPARATIROIDIZMA – MESTO I ULOGA RADIOVOĐENE PARATIROIDEKTOMIJE

A. Dikić, I. Paunović, N. Kalezić, M. Kažić, G. Zorić, N. Slijepčević, K. Taušanović, R. Stojanić, M. Denović, V. Sabljak, V. Antonijević, V. Živaljević

Primarna operacija hiperparatiroidizma je idealna šansa za njegovo izlječenje, ali ukoliko se javi rezidualni ili recidivantni hiperparatiroidizam neophodno je uraditi i reoperaciju, jednu, a nekada i više njih. Više reoperacija se radi najčešće u slučaju postojanja prekobrojnih paratiroidnih žlezdi. Reoperacije se javljaju češće kod sekundarnog nego kod primarnog hiperparatiroidizma, a u slučaju primarnog češće kod hiperplazije nego kod adenoma. Indikacije za reoperaciju su iste kao i za primarnu operaciju hiperparatiroidizma. Pre nego što se odlučimo za reoperaciju neophodno je dobro proučiti intraoperativni nalaz sa prve operacije i uporediti ga sa histopatološkim nalazom. Zatim treba ponoviti kompletnu lokalizacionu dijagnostiku (ehosonografski pregled, CT, NMR i MIBI scintigrafija). Ono što nam poslednjih godina stoji na raspolaganju i olakšava reoperacije je radiovođena paratiroidektomija, kada se

nekoliko sati pre reoperacije daje radiofarmak koji se vezuje za paratiroidno tkivo, a zatim u operativno polje unosi sonda koja usmerava disekciju, smanjuje operativnu traumu, skraćuje trajanje operacije i smanjuje rizik od pojave komplikacija. Ova vrsta intervencije sprovodi se uz sve mere zaštite od izloženosti zračenju. Komplikacije su kod reoperacija nekoliko puta češće nego kod primarnih operacija hiperparatiroidizma, pre svega povreda rekurentnog živca koga nije lako identifikovati i prezervirati u ožiljnom tkivu. Kod reoperacija se visceralnom prostoru vrata pristupa kroz staru kolarnu inciziju. Kod intratorakalno lokalizovanih paratiroidnih žlezdi neophodno je uraditi i sternotomiju, češće parcijalnu nego totalnu. U slučaju intratiroidne lokalizacije paratiroidne žlezde treba odstraniti odgovarajući režanj štitaste žlezde. U slučaju recidiva autotransplantata resekcira se deo mišića i koji je implantiran.

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

HIRURŠKO LEČENJE SEKUNDARNOG HIPERPARATIROIDIZMA

V. Živaljević, A. Dikić, N. Kalezić, M. Kažić, G. Zorić, N. Slijepčević, K. Taušanović, R. Stojanić, M. Denović, V. Sabljak, V. Antonijević, I. Paunović

Pod sekundarnim hiperparatiroidizmom podrazumeva se hiperterofija i hiperplazija paratiroidnih žlezda izazvana nekim od faktora izvan samih paratiroidnih žlezdi. Najčešći uzrok je terminalna bubrežna insuficijencija. Patoanatomski supstrat sekundarnog hiperparatiroidizma je hiperplazija svih paratiroidnih žlezdi. Naglašava se svih, jer iako je njih najčešće 4, u oko 20% ljudi je taj broj veći ili manji od tog broja. Mogućnost da neko ima manje od 4 paratiroidne žlezde je poslednja na koju u hirurškom lečenju sekundarnog hiperparatiroidizma smemo da pomislimo, ali mogućnost da neko ima više od 4 paratiroidnih žlezdi moramo uvek imati na umu, pa je cervikalna timektomija sastavni deo svake operacije sekundarnog hiperparatiroidizma jer su prekobrojne paratiroidne žlezde najčešće smeštene u timusu. Pre prve operacije sekundarnog hiperparatiroidizma nije potrebno

sprovesti metode lokalizacione dijagnostike jer je na operaciji svakako neophodno eksplorisati ceo prostor vrata. Umesto lokalizacione dijagnostike potrebno je dobro poznavanje anatomije i razumevanje embriologije paratiroidnih žlezda. Metode lokalizacione dijagnostike (ehosonografija, kompjuterizovana tomografija, scintigrafija) se primenjuju kod reoperacija u slučaju rezidualnog ili recidivantnog sekundarnog hiperparatiroidizma. U hirurškom lečenju sekundarnog hiperparatiroidizma ravnopravno se primenjuju totalna paratiroidektomija sa autotransplantacijom u sternokleidomastoidni mišić ili podlakticu nedominante ruke i subtotalna paratiroidektomija koja se primenjuje u našoj ustanovi. Uspešnost hirurškog lečenja je oko 90%, a značajno je poboljšavaju intraoperativna primena ehosonografije, intraoperativni monitoring PTH i intraoperativna histopatološka analiza od koje se očekuje odgovor na

jednostavno pitanje da li je odstranjeno paratiroidno tkivo ili ne jer se za paratiroidnu žlezdu nekada pogrešno proglasi limfni nodus, masno tkivo ili nodus u štitastoj žlezdi. U slučaju potrebe za reoperacijom ista se sprovodi najmanje 3-6 meseci nakon prve

operacije, nakon sprovedene lokalizacione dijagnostike. Danas nam na raspolaganju kod reoperacija rezidualnog ili recidivantnog sekundarnog hiperparatiroidizma stoji i mogućnost radio-vođene paratiroidktomije.

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

KOMPLIKACIJE U HIRURGIJI PARATIROIDNIH ŽLEZDI

A. Diklić, I. Paunović, N. Kalezić, M. Kažić, G. Zorić, N. Slijepčević, K. Taušanović, R. Stojanić, M. Denović, V. Sabljak, V. Antonijević, V. Živaljević

Kao i u drugim vrstama hirurgije komplikacije se i u hirurgiji paratiroidnih žlezdi dele na rane i kasne. U rane komplikacije spadaju: krvarenje, povrede rekurentnog živca i rezidualni hiperparatiroidizam. U visoko-specijalizovanim ustanovama, koje se bave endokrinom hirurgijom, učestalost krvarenja i povreda rekurentnog živca je manja od 1%. Krvarenje je češće kod operacija sekundarnog nego primarnog hiperparatiroidizma, jer su to bolesnici koji su godinama na dijalizi i imaju delom poremećene faktore koagulacije. Da bi se ova komplikacija predupšredila poslednja dijaliza pre operacije vrši se bez primene heparina. Povrede rekurentnog živca su češće kod operacija hiperplazije nego adenoma paratiroidne žlezde. Rezidualni hiperparatiroidizam se javlja kao posledica postojanja prekobrojnih paratiroidnih žlezda (više od 10% ljudi ima više od 4 paratiroidne žlezde), ektopičnih paratiroidnih žlezdi (najčešće lokalizovanih u timusu), postojanja dvostrukih adenoma (u oko 5% slučajeva) ili za paratiroidnu žlezdu pogrešno

prolašeni limfni nodus, tiroidni režnjić ili masno tkivo, odnosno neidentifikovana paratiroidna žlezda na operaciji. Dobro poznavanje hirurške anatomije vrata i razumevanje embriologije paratiroidnih žlezdi je preduslov za uspešno lečenje hiperparatiroidizma. Ono što poboljšava rezultate hirurškog lečenja i smanjuje rizik od nastanka rezidualnog hiperparatiroidizma su intraoperativni monitoring paratiroidnog hormona, biopsija ex tempore i primena ultrazvuka tokom operacije. U kasne komplikacije hirurgije paratiroidnih žlezdi spadaju: recidivantni hiperparatiroidizam, trajni hipoparatiroidizam i maligna alteracija. Recidivantni hiperparatiroidizam je rezultat hipertrofije ostatka ili autotransplantata paratiroidnog tkiva, zavisno od vrste operacije koja je primenjena, ili rezultat hiperparatiroidizma. Ukoliko donje do ishemija ostataka paratiroidnog tkiva ili autotransplantata nastaje trajni hipoparatiroidizam koji zahteva trajnu supstituciju. Maligna alteracija izuzetno je retka komplikacija.

Centar za endokrinu hirurgiju Kliničkog centra Srbije, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

SAVREMENI PRINCIPI ANESTEZIJE KOD OPERACIJA SEKUNDARNOG HIPERPARATIROIDIZMA

N. Kalezić, A. Diklić, V. Živaljević, M. Kažić, V. Sabljak, V. Antonijević, G. Zorić, N. Slijepčević, K. Taušanović, R. Stojanić, M. Denović, I. Paunović

Sekundarni hiperparatiroidizam (sHPT) najčešće se javlja kod bolesnika sa terminalnom hroničnom bubrežnom insuficijencijom (tHBI) koji su na ekstrarenalnoj depuraciji, najčešće na hemodijalizi (HD). Ovi bolesnici imaju uremijske toksične poremećaje koji su od velikog značaja za izbor i doziranje anestetika.

Od velikog broja uremijskih toksičnih poremećaja, sa anesteziološkog aspekta, najznačajniji su: elektrolitni poremećaji (pre svega, hiperkalemija, uz hiperfosfatemiju, hipermagnezemiju i

hipokalcemiju) koji mogu biti udružni sa metaboličkim poremećajima (acidoza, hiperglikemija), poremećaji kardiovaskularnog sistema (hipertenzija, perikardne efuzije itd.), hematološki poremećaji (anemija, koagulopatije), poremećaji koštano-zglobnog sistema (osteoporoza, peri-artikularne kalcifikacije, mrki tumori, multiple deformacije, patološke frakture) itd.

U preoperativnoj pripremi najznačajnije je da bolest nije u progresiji, da poslednja HD pre operacije bude u periodu od 12-24h (a najviše 36 sati pre operacije), da vaskularni pristup za HD (AV fistula)

funkcioniše dobro, da vrednosti kalijuma posle HD budu u fiziološkim granicama, da vrednosti arterijskog pritiska budu takođe u fiziološkim granicama (naročito bi trebalo izbeći post-HD hipotenziju) i da budu potrebne dve jedinice krvi za operaciju (bez obzira što se ne očekuje značajno krvavljenje, već zbog koagulopatije koja može usloviti produženo krvavljenje).

Specifičnosti anestezije vezane su za tHBI i podrazumevaju, generalno, redukciju doza gotovo svih medikamenata, izbor mišćnih relaksanata koji se razgrađuju Hofmanovom degradacijom (atrakurijum, cisatratrakurijum), inhalacionih anestetika koji u svom metabolizmu ne proizvode fluoroidne jone (enfluran), izbegavanje opioidnih analgetika koji imaju velike

molekule koje je teško otkloniti hemodijalizom (morfin). Pozicioniranje bolesnika na operacionom stolu, kao i intubacija traheje moraju biti veoma pažljivi zbog fragilnosti koštano-zglobnog sistema.

U neposrednom postoperativnom toku moguće je produženo buđenje iz anestezije, hemodinamska nestabilnost, agitiranost, hiperkalemija (koja može usloviti poremećaje srčanog ritma), respiratorna depresija i drugi poremećaji. Zbog toga je ove bolesnike neophodno 24 h postoperativno opservirati u jedinicama intenzivnog lečenja, bez obzira na ekstenzivnost operativnog lečenja (i kod manjih hirurških intervencija, kao što je subtotalna paratiroidektomija zbog sHPT).

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

KARCINOMI PARATIROIDNE ŽLEZDE

V. Živaljević, A. Diklić, N. Kalezić, M. Kažić, G. Zorić, N. Slijepčević, K. Taušanović, R. Stojanić, M. Denović, V. Sabljak, V. Antonijević, I. Paunović

Karcinomi paratiroidne žlezde veoma su retki tumori, nepoznate etiologije. Među svim malignim tumorima oni čine svega 0,005%. Odnosno jedan od 20 hiljada onkoloških bolesnika ima karcinom paratiroidne žlezde. Javljaju se veoma retko kod osoba sa sekundarnim hiperparatiroidizmom pa je u ovoj grupi obolelih do sada u literaturi opisano tek nešto više od 20 slučajeva. Među obolelima sa primarnim hiperparatiroidizmom karcinom predstavlja njegovu patohistološku osnovu u oko 1% slučajeva sa tendencijom daljeg pada. Taj procenat je ranije bio nešto veći ali se zahvaljujući rutinskom održivanju kalcijuma dijagnoza primarnog hiperparatiroidizma postavlja ranije pre maligne alteracije tumora. Javlja se i kod osoba sa sporadičnom formom i familijarnom formom bolesti. Javlja se podjednako kod osoba oba pola, najčešće u petoj i šestoj deceniji života. Pre operacije se na karcinom paratiroidne žlezde može posumnjati na osnovu izrazito visokoe vrednosti

paratiroidnog hormona u serumu i izrazite hiperkalcemije. Retko je tumor palpabilan i praćen cervikalnom limfadenopatijom. Histopatološki je nespecifičan pa su kolani infiltrativni rast i sekundarni depoziti najpouzdaniji pokazatelji maligne prirode tumora. Osnovni vid lečenja je diurška ekstirpacija tumora sa zahvaćenim strukturama, najčešće uz resekciju podhiodne muskulture i lobektomiju ispilaterlnog lobusa štitaste žlezde. U slučaju da su prisutne metastaze u cervikalnim limfnim nodusima radi se njihova disekcija. Podaci o drugim vidovima lečenja (radioterapiji i hemioterapiji) i prognozi su nepouzdati jer su zasnovani na pojedinačnim slučajevima i manjim serijama obolelih. U Centru za endokrinu hirurgiju, Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KCS u Beogradu, u proteklih 10 godina, karcinom paratiroidne žlezde je otkriven kod 9 operisanih.

MINI SIMPOZIJUM

UROGENITALNE INFEKCIJE

Klinika za urologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

**DEFINICIJA, EPIDEMIOLOGIJA I KLASIFIKACIJA
UROGENITALNIH INFEKCIJA**

Z. M. Džamić

Savremena dijagnostika urogenitalnih infekcija zasniva se na podacima o simptomima i fizikalnom pregledu, a nadopunjuje testiranjem uzoraka sekreta, urina, ejakulata, eksprimata prostate, briseva vagine, vrata uterusa i sluznice mokraćne cevi. Pretrage uključuju i hematološki i opšti biohemijski parametri (CRP- C reaktivni protein, sedimentacija, KKS- kompletna krvna slika, diferencijalni leukociti, opšta biohemija i drugi markeri iz krvi). Po potrebi se dokazuju i serološki markeri iz krvi na specifične uzročnike koji se mogu prenesti krvlju, polnim sekretima i urinom (npr. HSV, EBV, CMV, HBV, HIV, itd.).

U praktičnom smislu definicija infekcija urogenitalnog trakta / uro-genital tract infection – UGTI/ i neizostavna potreba lečenja pacijenata zavisi od različitih kliničkih uslova. Cilj tretmana jeste kontrola simptomatologije, prevencija komplikacija i recidiva, ali i smanjenje administracije antibiotika. Urogenitalne infekcije su najučestalije infektivne bolesti sa značajnim finansijskim uticajem na ekonomiju države. Urinarne infekcije su veoma česte i recidiviraju u velikom broju. Mogu biti pritajene (asimptomatska bakteriurija) ili se manifestovati u vidu simptoma ograničenih na donji urinarni trakt (cistitis) ili kao ozbiljno oboljenje sa fibrilnim stanjem i lumbalnim bolom kada se pretpostavlja, ali ne uvek i dokaže, upala bubrega (akutni pijelonefritis). Retko se javljaju lokalne septičke reakcije ili, čak i fatalna endotoksemija, što je gotovo uvek praćeno opstrukcijom ili poremećajem otpornosti domaćina (imunosupresija, dijabetes). Statistike pokazuju da na

godišnjem nivou, konsultaciju kod lekara opšte medicine zbog urinarnih infekcija, traži 14 muškaraca i 60 žena od hiljadu pregledanih pacijenata.

Postoji generalni konsenzus da broj i vrsta mikroorganizama, prisustvo bakteriurije i otežavajući faktori domaćina (komorbiditetna stanja) moraju biti sagledani u odluci da li je broj bakterija patološki i da li zahteva adekvatnu terapiju. Na osnovu ovih parametara predložena je klasifikacija urinarnih infekcija na:

Akutne nekomplikovane infekcije donjeg urotkta kod žena (cistitis)

Akutni nekomplikovani pijelonefritis

Komplikovane infekcije urotakta sa ili bez pijelonefritisa

Urosepsa

Uretritis (upale uretre)

Specijalne forme (prostatitisi, epididimitisi, orhitisi)

Budući da većina bakterijskih urogenitalnih infekcija uzrokuje blage i teško prepoznatljive početne simptome, lečenje se često sprovodi odgođeno, bez ciljane dijagnostike i terapije, često se temelji na iskustvu lekara što za posledicu ima rezistenciju bakterije na antibiotik i njegovu preteranu upotrebu. Ovakvoj praksi sve više pridonosi i praktikovanje tzv. On-line komunikacija na različitim forumima putem kojih se traže saveti za brzo lečenje i izlečenje, zaboravljajući da lekarski pregled, uzimanje anamnestičkih podataka i istorije bolesti kao i valjanu dijagnostiku ni jedan zdravstveni portal ili časopis, ma kako stručan bio, ne može zameniti.

Klinika za infektivne bolesti KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

ANTIMIKROBNA REZISTENCIJA UROPATOGENA I ANTIBIOTSKA TERAPIJA

M. Pavlović

Uprkos težnji da se lečenje infekcija mokraćnih puteva u vanbolničkoj i bolničkoj sredini pojednostavi preporukama aktuelnih domaćih i stranih vodiča, terapijski pristup ostaje često problem lekarima na svim nivoima zdravstvene zaštite. Sve češća rezistencija izazivača bolesti u bolničkoj i vanbolničkoj sredini daje obeležnje aktuelnim terapijskim problemima. Tome se pridružuje i sve veća starost opšte populacije, praćena hroničnim bolestima, istovremena primena imunosupresivne i druge terapije, i česta upotreba antibiotika. *E coli* i *Staphylococcus saprofiticus* ostaju najčešći izazivači infekcija u vanbolničkoj sredini, ali im se sve češće pridružuju i različiti drugi mikroorganizmi, koji nose osobine i rezistenciju bolničkih patogena, napr. enterokok. Uprkos navedenom i dalje najveći broj preporuka u prvi plan emiprijskog lečenja nekomplikovanih vanbolničkih infekcija mokraćnih puteva žena u sredinama gde je rezistencija *E coli* na trimetoprim/sulfometkosazol manja od 20%, navodi ovaj lek kao sredstvo izbora, ostavljajući u posebnim slučajevima nitrofurantoin odnosno fosfomicin kao alternativu. U sredinama gde je rezistencija veća, kao i za lečenje infekcija koje imaju karakteristike pijelonefritisa, u muškoj populaciji posebno sa potencijalnom uroopstrukcijom, fluorhinoloni, cipro odnosno levofloksacin, predstavljaju najčešća sredstva inicijalne terapije. Problem postaje izrazito složeniji kada se radi o komplikovanim i posebno o bolničkim infekcijama mokraćnih puteva, gde pored *E coli* izazivače bolesti predstavljaju druge enterobakterije, enterokok (sve češće rezistentan na vankomicin) nefermentativne Gram negativne bakterije, *Pseudomonas spp/ Acinetobacter spp*, pa i bolnički koagulaza pozitivan i negativan stafilocok, najčešće

rezistentan na meticilin. Distribucija izazivača, kao i rezistencija mikroorganizama nosi po pravilu lokalna obeležja, pa i terapijska opredeljenja moraju tome biti prilagođena. Prema podacima Centra za bolničke infekcije Kliničkog centra Srbije za 2010. godinu, infekcije mokraćnih puteva čine oko 30% bolničkih infekcija, pri čemu se kao najčešći izazivač javlja enteroko (oko 30% rezistencije na vankomicin), potom sledi *Pseudomonas spp*, a za njim druge enterobakterije, među kojima i *E coli* (oko 11%). Među izolovanim mikroorganizmima veliki procenat enterobakterija produkuje beta-laktamaze širokog spektra (ESBL), a beleži se veliki procenat rezistencije *pseudomonasa* i *acinetobaktera* na najčešće primenjivane karabapenemske antibiotike (imipenem/meropenem). Porast broja rezistentnih sojeva enterokoka na vankomicin (oko 30% u ovom momentu) i veliki procenat rezistencije stafilokoka na meticilin (50 i više procenata) takođe su obeležja izolovanih mikroorganizama. Izbor antibiotika, na nesreću, mora biti prilagođen ovim saznanjima i kontrolisan antibiogramom. Pored pepnicilinskih antibiotika zaštićenih inhibitorima beta-laktamaza (piperacilin-tazobaktam, ampicilin-sulbaktam) antibiotika karbapenemske i glikopeptidne grupe, sredstvo izbora mogu predstavljati i kolimicin (*pseudomonas/ acinetobakter*), tigeciklin (*acinetobakter*) ili drugi do sada ređe korišćeni antibiotici (doripenem, daptomicin i drugi). Sve navedeno, i neuspeh terapije antibioticima koji se povremeno javlja, stavljaju u prvi plan profilaksu bolničkih infekcija drastičnim poboljšanjem bolničke higijene i racionalizacijom primene invazivnih, a često nepotrebnih, terapijsko dijagnostičkih procedura.

Klinika za urologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

ASIMPTOMATSKA BAKTERIURIJA - TERAPIJA DA ILI NE ?

D. Dragičević

Infekcije urinarnog trakta (UTI) ubrajaju se u najčešće bakterijske infekcije i jedan su od najčešćih razloga propisivanja antimikrobnih lekova. Oko 50% žena najmanje jedan put u životu ima UTI. Ove infekcije čine 40-60% svih bolničkih infekcija. Nije

jasno zašto osobe sa asimptomatskom bakteriurijom (AB) nemaju kliničke simptome s obzirom da je uzrokuju identične bakterije koje uzrokuju cistitis, a najčešće *E.coli*. Jedan od mogućih razloga je smanjena virulencija mikroorganizama koji mogu

kolonizovati urotrakt ali ne i uzrokovati simptomatsku infekciju urinarnog trakta.^{1,2}

Prevalencija asimptomatske bakteriurije u trudnoći je oko 5% i slična je prevalenciji AB u žena iste starosne dobi koje nisu trudnice. Međutim, 20% trudnica sa nelečenom AB razvije pijelonefritis za razliku od 1-2% trudnica u kojih je AB bila lečena.^{1,2} S obzirom na moguće komplikacije pijelonefritisa u trudnoći, kao što su prevremeni porođaj, mala porođajna težina, pa čak i smrt novorođenčeta, jasno je da AB u trudnoći treba lečiti.^{3,4}

AB dece koristan je pokazatelj moguće kongenitalne malformacije urotrakta, posebno veziko-ureteralnog refluksa, koji mogu u toku određenog vremenskog perioda ako se ne leče dovesti do bubrežne insuficijencije i hipertenzije.⁵ AB u predškolske dece s anatomski i funkcionalno normalnim urotraktom je benigno stanje koje ne zahteva poseban tretman.

Incidencija AB u bolesnika s trajnim urinarnim kateterom zavisi od dužine i tipa kateterizacije. AB je prisutna kod 1% bolesnika sa jednokratnom kateterizacijom, kod 1-5% bolesnika koji se nalaze na kratkotrajnoj (do 30 dana) kateterizaciji, kod 20% bolesnika na dugotrajnoj (preko 30 dana) kateterizaciji zatvorenim sistemom drenaže, te kod gotovo 100% bolesnika na trajnoj kateterizaciji kod kojih se koristi otvoren sistem drenaže. Kod bolesnika sa dugotrajno uvedenim urinarnim kateterom AB će se lečiti ako postoji visok rizik nastanka komplikacija kao što je to kod imunokompromitovanih bolesnika kao i kod onih sa ugrađenim stranim telima u urotraktu.¹ Kod bolesnika na kratkotrajnoj kateterizaciji opravdana je upotreba antibiotske terapije samo u prvih četiri dana.⁹

AB je tri do četiri puta češća kod žena sa šećernom bolesti, nego kod žena koje tu bolest nemaju.⁶ I kod žena i kod muškaraca sa šećernom bolesti veća je učestalost razvoja komplikacija tokom

infekcije bubrega, kao što su bakterijemija, apsces bubrega, papilarna nekroza i emfizematozni pijelonefritis.⁷ Stavovi u značenju AB kod žena sa šećernom bolesti nisu usaglašeni. Postoji stav da sama šećerna bolest nije indikacija za skrining AB, te da AB kod tih bolesnica ne treba lečiti.^{1,7,8} Prigovor dolazi međutim, od grupe autora koji su dokazali da kod bolesnika s tip 2 dijabetes melitusom prisutnost AB povećava rizik za razvoj simptomatskih infekcija urinarnog trakta, dok kod bolesnica sa tipom 1 dijabetes melitusom i s AB dolazi brže do smanjenja vrednosti klirensa kreatinina, odnosno do razvoja bubrežne insuficijencije.¹⁰ Asimptomatska bakteriurija leči se 3-7 dana kod ovih bolesnika prema antibiogramu uzročnika (tabela 1). Kriterijumi signifikantne bakteriurije kod asimptomatskih žena je nalaz ³ 105 bakterija/ml mokraće u dva uzastopna uzorka, a kod asimptomatskih muškaraca ³ 104 bakterija/ml mokraće.⁶

Tabela 1. Antimikrobno lečenje asimptomatske bakteriurije

Bolesnici	Antimikrobna terapija
trudnice novorođenčad predškolska djeca s V-U refluksom i s abnormalnim urotraktom prije invazivnih uroloških ili ginekoloških zahvata primaoci transplantiranog bubrega kratkotrajna kateterizacija šećerna bolest ?	kroz 3 – 7 dana prema antibiogramu

Asimptomatska bakteriurija se ne leči kod starijih osoba, devojaka školskog uzrasta, žena u premenopauzi, kao i osoba na intermitentnoj ili dugotrajnoj kateterizaciji.

Klinika za nefrologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

INFEKCIJE URINARNOG TRAKTA KOD NEFROPATIJE, TRANSPLANTACIJE I UMUNOSUPRESIJE

R. Naumović

Hronična bubrežna insuficijencija (HBI) zajedno sa komorbiditetima koje nosi sa sobom predstavlja sve veći socijalni i ekonomski problem širom sveta. Infekcije mokraćnih puteva (IMP) kod bolesnika sa normalnom funkcijom bubrega retko uzrokuju hroničnu bolest bubrega, osim u slučaju kada postoje i faktori rizika kao što su obstrukcija, kalkuloza, refluks, disfunkcija bešike ili dijabetes melitus. Međutim, teške forme pijelonefritisa ili urosepsa mogu imati štetne

efekte na tok postojeće hronične bolesti bubrega i ubrzati razvoj bubrežne insuficijencije. Zbog toga se velika pažnja posvećuje povezanosti između IMP i HBI.

Tokom uremije imunološka kompetentnost i odbrambeni kapacitet progresivno slabe i zajedno sa postojećim anatomskim anomalijama i funkcionalnim abnormalnostima urinarnog trakta mogu biti odgovorni za dodatno oštećenje bubrega ili nastanak infekcija.

Dijagnoza IMP kod bolesnika sa HBI ili onih lečenih dijalizama bazirana je na standardnim kliničkim i laboratorijskim kriterijumima, s tim što se mora voditi računa o nekim posebnostima. Naime, piurija se često sreće kod bolesnika sa oligurijom i samim tim je od manjeg značaja. S druge strane, mali broj bakterijskih kolonija izolovan urinokulturom (<104 CFU/ml) može značiti kliničku infekciju. Lečenje IMP kod ovih bolesnika je isti kao kod bolesnika sa normalnom funkcijom bubrega, s tim što se mora voditi računa o doziranju lekova u skladu sa stepenom oštećenja funkcije bubrega.

Transplantacija bubrega predstavlja optimalni način lečenja bolesnika sa terminalnom HBI. Međutim,

nakon transplantacije bubrega već imunološki kompromitovani bolesnici bivaju izloženi visokim dozama immunosupresivnih lekova, što ih čini još podložnijim infekcijama. IMP su najčešća infektivna komplikacija nakon transplantacije. Incidencija IMP kod odraslih bolesnika nakon transplantacije je oko 20% tokom prvih 6 meseci i čak 50% tokom prve 3 godine nakon transplantacije, uprkos rutinskoj primeni antibiotske profilakse. Dobro je poznata koegzistencija IMP i virusnih infekcije, naročito onih izazvanih citomegalo virusom. IMP nakon transplantacije bubrega su upornije i teže, i s toga ih treba lečiti duže, uglavnom koristeći antibiotike širokog spektra

Klinika za urologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

PREVENCIJA I TRETMAN INFEKCIJA UDRUŽENIH SA UROLOŠKOM HIRURGIJOM

C. Tulić

Svaki pacijent primljen na hospitalizaciju pod rizikom je da dobije bolničku infekciju. Bolničke infekcije /BI/ predstavljaju veliki javnozdravstveni problem jer produžavaju hospitalizaciju pacijenata, dovode do komplikacija osnovne bolesti što može povećati mortalitet pacijenata, a sve to rezultira povećanim troškovima lečenja. U razvijenim zemljama incidenca BI kreće se od 5% do 10%, a u nerazvijenim zemljama taj procenat je 25% pa i više. Najčešća anatomska lokalizacija BI na odeljenjima urologije ili drugim odeljenjima je infekcija urinarnog sistema (IUS). Od ukupnog broja svih infekcija urinarnog sistema, 80% su infekcije udružene sa plasiranjem urinarnog katetera. U jednoj prospektivnoj studiji u Nemačkoj na Urološkoj klinici zapaženo je 42,1% infekcija urinarnog sistema, 20,6% infekcija respiratornog trakta, 15,8% infekcija operativnog mesta (IOM) i 8,3% infekcija krvi.

Infekcije operativnog mesta /IOM/ su infekcije koje nastaju unutar 30 dana od operacije, odnosno i do godinu dana nakon operacije ukoliko su korišćeni aloplastični materijali, proteze ili implantati. Najčešće IOM su na odeljenjima urologije. Opšte zdravstveno stanje pacijenata pre operacije predstavlja jedan od faktora rizika za nastanak infekcije operativnog mesta /IOM/. Za procenu opšteg zdravstvenog stanja kristi se ASA skor. Veći rizik za nastanak IOM imaju pacijenti koji imaju ASA skor veći od dva. Američki centar za prevenciju i kontrolu bolesti /CDC/ izvršio je podelu operativnog mesta u četiri kategorije prema stepenu mikrovne kontaminacije i to : čisto, čisto-kontaminiran,

kontaminirano i prljavo/inficirano. Posmatrajući određene urološke hirurške procedure nefrektomije ili operacije na skrotumu pripadaju čistom operativnom mestu jer operativno polje nije kontaminirano urinom ili drugim kontaminiranim telesnim tečnostima. Najveći procenat uroloških operativnih procedura smatra se čisto-kontaminiranim (operacije na ureteru, mokraćnoj bešici, uretri) odnosno operativno polje je kontaminirano urinom. Verovatnoća bakterijske infekcije povećana je kod bakteriurija, ukoliko nije učinjena dobra priprema operativnog mesta odnosno adekvatna hirurška tehnika. Izlivanje sadržaja gastrointestinalnog trakta predstavlja kontaminaciju. Prodor inficiranih tkiva ili gnoja u operativno polje čini ga prljavim/inficiranim operativnim mestom, međutim ovaj tip operativnog mesta kao i faktori rizika za nastanak infekcija pri radu sa takvim ranama, nisu jasno definisani u urologiji, kao što je slučaj u opštoj hirurgiji.

Postoji mogućnost tokom duže preoperativne hospitalizacije pojave kontaminacijom bolničkom florom, posebno kod pacijenata sa urinarnim kateterom, što zasigurno dovodi i do kontaminacije operativnog mesta bolničkim patogenima koji su često rezistentni na antibiotike. Preporuke je da se pacijenti sa bakteriurijom antibiotski tretiraju tri do sedam dana pre operacije, kako bi urin bio sterilan u vreme operacije, sto može smanjiti učestalost infekcija (The hospital Infection Control practices advisory committee, Guideline for prevention of surgical site Infection 1999.)

Klinika za urologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

DIJAGNOZA I TRETMAN URO-INFEKCIJA KOD PACIJENATA SA OBSTRUKCIJOM I UROLITIJAZOM

A. Vuksanović

Kamen urinarnog trakta predstavlja jedno od češćih uroloških oboljenja. Između 120 i 140 osoba na 100 000 će formirati kamen svake godine. On se češće formira kod muškaraca nego kod žena (3:1), takođe, 60 do 75% pacijenata koji su jednom imali iskustvo sa kamenom urinarnog trakta to iskustvo ponove, odnosno, kod njih dolazi do javljanja recidiva.

Iako se najveći broj kalkulusa, oko 75%, spontano eliminiše, zbog ukupno velikog broja obolelih, odnosno njegove učestalosti, kao i visokog procenta recidiviranja, veliki broj pacijenata zahteva određene operativno-manipulativne postupke u cilju uklanjanja kamena iz urinarnog trakta. Naročiti problem predstavljaju oni pacijenti kod kojih dolazi do impaktiranja kamena, urinarne opstrukcije uz prateću infekciju. Opstruktivna uropatija sa pratećom infekcijom predstavlja urgentno urološko stanje. Sepsa

koja se razvija na ovom terenu životno ugrožava bolesnika i zahteva hitno reagovanje.

Opstrukcija urinarnog sistema kamenom, kao i kompromitovana penetracija antibiotika u uslovima uropstrukcije zahteva hitno rešavanje drenaže urina. Ona se može obaviti na dva načina:

.plasiranjem perkutane nefrostomije

.plasiranjem ureteralnog katetera

Ne postoje studije koje bi jasno definsale perkutanu nefrostomiju kao značajno superiorniju u odnosu na retrogradni plasman ureteralnog katetera, iako se danas ona, u urološkim centrima, primarno koristi.

Definitivno rešavanje urolitijaze treba odložiti za period nakon saniranja septičnog stanja.

Nekada, u slučajevima urosepse i formiranja apscesa može biti indikovana i nefrektomija.

Klinika za urologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

INFEKCIJA KOD URINARNIH DERIVACIJA

J.B. Hadži-Đokić

Najvažnija indikacija za hirurško odstranjenje mokraćne bešike je karcinom. To su recidivirajući T1s i T1 tumori visokog gradusa (G3), kao i infiltrativni tumori T2-T4a Nx-N0, Mo. Cistektomija može biti prosta, radikalna, proširena radikalna, sa prezervacijom neurovaskularnih snopova i sa prezervacijom nerava, kapsule prostote i semenih kesica (Abol-Eneim H, 2008). Kao predlonst radikalne cistektomije nad prostom navodi se da omogućava staging i povećava preživljavanje kod N+ bolesti. Derivacije urina koje se izvode posle cistektomije a pružaju najbolji funkcionalni rezultat su ortotopska bešika, kontinentna kutana derivacija i rektalne derivacije. U jednom od najvećih centara na svetu za urinarne derivacije (Mansoura, Egypt) najčešće primenjivane operacije su ilealni konduid (50%), ortotopska bešika (32%), rektosigmoidna bešika (14%) i modifikovana rektalna bešika (4%). Put infekcije kod urinarnih diverzija je kroz uretru, stomu na trbuhu, kod intermitentne kateterizacije preko stome i kod visokog rezidualnog urina kod ortotopske bešike (Watt i Mansonn, 2004).

Febilna stanja mogu nastati posle ureterosigmoidostomije sa antirefluks metodom (50%), i kod ilealnog konduita (30%). Kod pacijenata koji su imali ureterosigmoidostomiju pielonefritis se javlja u 45 do 50% slučajeva a hidronefroza u 36 do 50% slučajeva. Kod rektalne bešike kao komplikacije se pominju pielonefritis u 30%, sepsa i bubrežna insuficijencija (Mathisen 1969, Zimcke 1975). Kod pacijenata koji su kao derivaciju imali sigma-rektum pouch (Mainz pouch II) pielonefritis se javlja u 10% bolesnika, opstrukcija uretera u 4%, bubrežna isuficijencija u 3%, a infekcija rane u 2% (J.Hadži-Đokić, BJUInt, 2006). Kod ortotopske bešike postoji visoka učestalost asimptomatke bakteriurije tokom prve godine od operacije. Najčešći patogeni su E.Coli (76%) i Klebsiella pneumoniae (15,7%) (Abdel-Latif, BJUInt. 2005). Kod ileane ortotopske bešike Suriano (2008) predlaže kontrolnu urinokulturu na svaka 3 meseca, a Wood (2003) kontrolu urinokulture na 2 meseca, do 4 godine.

Klinika za urologiju, KBC „Dr D. Mišović-Dedinje“, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

PREVENCIJA I TRETMAN REKURENTNIH UROGENITALNIH INFEKCIJA KOD HRONIČNIH BOLESNIKA

M. Lazić

Pod rekurentnim infekcijama urinarnog trakta (UTI) podrazumevaju se ponavljane epizode asimptomatske ili simptomatske urinarne infekcije koje se javljaju kraće ili duže vreme posle predhodno izležene epizode UTI.

Pri razmatranju rekurentnih UTI važno je razlikovati da li se radi o nekomplikovanim ili komplikovanim infekcijama.

Nekomplikovane rekurentne UTI (akutni cistitis, akutni nekomplikovani pijelonefritis) su po pravilu uzrokovane ponovnim prodorom uropatogenih bakterija u urinarni trakt i karakteristične su uglavnom za žene u seksualno aktivnom periodu. Primena određenih profilaktičkih postupaka (prestanak upotrebe lokalnih spermicidnih sredstava, postkoitalna profilaksa, profilaksa niskom dozom i sl.) može u velikoj meri redukovati frekvenciju epizoda UTI.

Komplikovane UTI javljaju se u okolnostima koje potpomažu njihov nastanak, održavanje i rekurenciju. Najčešće su to anatomske-funkcionalne

promene na urinarnom traktu, bubrežna insuficijencija, ali i hronična vanbubrežna oboljenja (dijabetes, neurološki poremećaji, odmakla starosna dob i sl.). Ove infekcije su izazvane mnogo širim spektrom bakterijskih sojeva nego nekomplikovane UTI i u njihovom lečenju su neophodne mikrobiološke analize. Osnovni postulat u prevenciji i lečenju komplikovanih UTI je, ako je to moguće, uklanjanje onih faktora u urinarnom traktu koji je čine komplikovanom (uklanjanje opstrukcije, kalkuloze i sl).

Kod hroničnih vanbubrežnih oboljenja bez promena na urinarnom traktu (dijabetes, pacijenti na dugotrajnoj medicinskoj nezi) prevalenca asimptomatske bakteriurije i simptomatske UTI (i gornjeg i donjeg urinarnog trakta) veća je u komparaciji sa zdravim osobama. Faktori rizika za pojavu UTI kod ovih pacijenata nisu identifikovani, ali je poznato da je potrebna duža terapija i da je rekurencija UTI češća.

Urološka klinika, KC Vojvodine, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

UROSEPSA

G. Marušić

Urosepsa predstavlja aktiviranje sistemskog inflamatornog odgovora infekcijom prisutnom u urinarnim putevima, pri čemu bakterije mogu, ali ne moraju da se šire krvotokom. Sepsa kojoj je ishodište u urinarnom traktu-urosepsa-najčešće je sekundarna, vanbolnički aktivirana sepsa. O sepsi govorimo kada su prisutni znaci opšteg upalnog odgovora (hipertermija ili hipotermija), tahokardija, tahipneja kod bolesnika sa simptomima, znacima i laboratorijskim nalazima koji upućuju na infekciju urinarnog sistema. Bakteriuriju praćenu gore navedeni znacima definišemo kao sepsu i onda kada su hemokulture negativne. To se odnosi i na bolničku sepsu. Sindrom sepse obuhvata vrlo heterogenu grupu bolesnika pa je potrebna dodatna podela prema epidemiološkim karakteristikama, predilakcijskim stanjima kod bolesnika kod kojih se javlja, etiologiji, a potrebno je i određivanje težine bolesti s obzirom na prisutnost disfunkcija ostalih organa uzrokovanih opštim upalnim odgovorom i

hemodinamskim poremećajima. Tako se razlikuje sindrom urosepse kod imunokompetentnog bolesnika od onoga kod bolesnika sa dijabetesom, transplantiranim bubregom, neutropenijom ili kod bolesnika sa plasiranim urinarnim kateterom. Prema tome, kod svakog septičnog bolesnika sa infekcijom urinarnog trakta potrebno je ustanoviti koji su predisponirajući činioci za nastanak infekcije (kateterizacija, kalkuloza, smetnje mikcije neurogene etiologije ili povezanost sa anatomske anomalijama, uvećanom prostatom), mesto aktiviranja infekcije, ostale hronične bolesti od kojih boluje i proceniti njihov uticaj na tok bolesti, ustanoviti opseg i težinu žarišne infekcije (pijelonefritis, akutni prostatitis, etiologiju bolesti, intenzitet opšteg imflamatornog odgovora i moguću prisutnost multiorganske disfunkcije. Odgovor na ova pitanja određuje izbor i intenzitet terapijskih postupaka.

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

SEKSUALNO PRENOSIVE UROGENITALNE INFEKCIJE

T. P. Jovanović

Seksualno prenosive bolesti (engl. sexually transmitted diseases) – STD, prenose se seksualnim putem u kome dolazi do bliskog telesnog kontakta sa razmenom telesnih sekreta u kojima su prisutni mikroorganizmi. Da li će doći do uspostavljanja infekcije ili ne, zavisi od brojnih faktora, među kojima su najvažniji specifične osobine mikroorganizma i imunokompetentnost domaćina. Kliničke manifestacije uspostavljene infekcije mogu biti lokalizovane na ulaznom mestu, kao što su ulceracije, pustule, vezikule, kondilomi, inflamacije (cervicitis, vaginitis, uretritis) ili se uspostavlja sistemsko oboljenje bez promena na urogenitalnim organima. Tako, na primer, urogenitalni trakt je ulazno mesto za hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV) i virus humane imunodeficijencije (HIV), bez ikakvih promena na mestu ulaska virusa, ali sa ozbiljnom generalizacijom infekcije do ciljnih organa i tkiva i uspostavljanja najčešće teških, po život ozbiljnih, oboljenja. Najčešće se javljaju udružene infekcije, izazvane većim brojem različitih mikroorganizama. Nelečene seksualno prenosive infekcije, dobijaju hroničan tok sa uticajem na zdravlje inficiranih. Mogu da budu razlog bračnog steriliteta, utiču na trudnoću, izazivači su kongenitalnih infekcija, ali i anogenitalnih karcinoma.

Više od 30 različitih mikroorganizama su izazivači STD. Najpoznatiji i najznačajniji među njima su *Treponema pallidum* (Syphilis), *Neisseria gonorrhoeae* (Gonorrhoea), *Haemophilus ducreyi* (Chancroid), *Klebsiella granulomatis* (Granuloma inguinale), *Chlamydia trachomatis* - setotipovi L1-L3 (Lymphogranuloma venereum), *Chlamydia trachomatis* serotipovi D-K, *Mycoplasma hominis* i *Ureaplasma urealyticum* (Urethritis), *Herpes simplex virus* (*Herpes genitalis*), *Humani papillomavirus* (genitalne bradavice i anogenitalni karcinom), *Molluscum contagiosum virus* (*Molluscum contagiosum*), *Trichomonas vaginalis* (*Trichomoniasis*), insektii *Phthirus pubis* i *Sarcoptes scabiei*.

Laboratorijska dijagnoza infekcije zavisi od vrste mikroorganizama. Najčešće zahteva direktno dokazivanje uzročnika u urogenitalnim sekretima ili od materijala uzetog sa promena. Često se primenjuju imunološki testovi za dokazivanje antigena mikroorganizama u inficiranim ćelijama. Vrlo retko primenjuje se i serološka dijagnostika, kojom se dokazuje prisustvo nespecifičnih ili specifičnih antitela.

Klinika za urologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

FERTILITET I UROGENITALNE INFEKCIJE

S. Mičić

Urogenitalna infekcija i inflamacija su dokazani uzroci infertiliteta muškarca. Učestalost urogenitalne infekcije se kreće od 6,9 do 10% u populaciji koji se javljaju kod urologa i androloga. Jedna petina njih je bez tegoba, tj. ona je asimptomatska. Inflamacija se ispoljava kroz različite sindrome: od hroničnog uretritisa, prostatitisa, sindroma pelvičnog bola, epididimitisa i dr. U sklopu ispitivanja neplodnosti muškarca obuhvataju se, uz klinički pregled, i procena stanja genitalnih organa, kao i bakteriološke analize ejakulata i urina. To je osnova koja vodi ka potvrdi ili isključenju ovih urogenitalnih infekcija. Njihovo prepoznavanje i detekcija često su skopčani sa visoko

specifičnim metodama. Lečenje podrazumeva i antibiotsko lečenje, ali i druge metode i suplementiranje drugih supstanci radi oporavka genitalnih organa (prostata, semene kesice, testis).

Posebno je značajna saradnja u ART metodama sa ginekolozima, upravo radi razrešavanja ovog često recidivnog i hroničnog problema pre uključivanja u metode asistirane reprodukcije.

Od posebnog značaja je prepoznavanje tihe, asimptomatske infekcije, specifičnim testovima seminalne elastaze, peroksidaza prebojavanje leukocita u ejakulatu i dr. Rešavanje ove tihe infekcije, često oporavlja i sam fertilitet muškarca.

Klinika za urologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

ADNEKSITIS MUŠKARCA

M. Aćimović

Urogenitalne infekcije i upale su česte. Stopa učestalosti prelazi 15% među ljudima sa androloškim problemima. Među urološkim pacijentima infekcije gornjeg urinarnog trakta i urogenitalne infekcije predstavljaju oko 8-10% od svih pacijenata. Iako je akutni bakterijski prostatitis (ABP) malo zastupljen u svakodnevnoj urološkoj ambulanti danas imamo jasne stavove o poreklu, dijagnostičkim postupcima i terapiji. Absces prostate uvek treba isključiti. TRUS nije neophodan u dijagnostici akutnog prostatitisa s obzirom na to da svega 47% pacijenata ima vidljive lezije na prijemu, ali pažljivo urađen TRUS može potvrditi ili isključiti postojanje apscesa prostate. Hipoehogene zone u perifernoj zoni prostate mogu dugo perzistirati kod pacijenata sa akutnim prostatismom. Kolor Doppler može pomoći u razlikovanju od karcinoma. Novina je da se elevacija serumskog PSA može koristiti kao jednostavan metod u postavljanju dijagnoze (razlikovanje od drugih infekcija urinarnog trakta) i praćenju terapijskog odgovora. Povišen nivo serumskog PSA opisan je kod 70% pacijenata sa akutnim bakterijskim prostatismom. Pad odnosa totalnog i slobodnog PSA, takođe, u korelaciji je sa sistemskom infekcijom koja je određivana porastom serumskog C reaktivnog proteina. Pad serumskog PSA ukazuje na proces izlječenja. PSA se predlaže kao precizan i efikasan test za dijagnostiku akutnog bakterijskog prostatitisa. Važno je naglasiti da dugoročan ishod ABP nije uvek lako predvideti. Bez obzira na efikasnost antibiotske terapije, simptomi perzistiraju pa čak se razvija i hronični bakterijski prostatitis. Mora se prihvatiti da bar 8-10% pacijenata sa simptomatskim prostatismom ili hroničnim pelvičnim bolom imaju bakterijsku infekciju prostate. Akutni bakterijski prostatitis rezultat je teske infekcije uglavnom Gram negativnim bakterijama, koje se lako mogu izolovati iz urina. *Escherichia coli* najčešći je patogen u akutnom bakterijskom prostatitisu, izolovana u oko 87% slučajeva. Terapija je jasno definisana. Treća generacija cefalosporina ili flurohinoloni zajedno sa aminoglikozidima intravenski neophodna je terapija dok se temperatura i ostali parametri akutne infekcije ne povuku. Pošto ABP može izazvati značajnu subvezikalnu opstrukciju neophodno je uraditi ultrasonografiju i izmeriti post mikcioni rezidualni urin. Ukoliko je rest urin manji od 100ml treba uvesti alfa blokere. Ukoliko je rezidualni urin veći od 100ml ili pacijent ne može da mokri neophodna je drenaža urina tanjim ureteralnim kateterom ili suprapubičnom cistostomijom. Smatra se da je suprapubična

cistostomija bolja pošto uvođenje katetera per uretram može izazvati opstrukciju uretralnih duktusa što može uticati na razvoj apscesa. Trajanje antibiotske terapije još uvek nije dobro prostudirano. Ukoliko se klinički znaci upale povlače i patogen je osetljiv na primenjene antibiotike terapija treba da traje tri do četiri nedelje da bi se prevenirao reelaps, a nekada je potrebno i duže davati terapiju. Pacijente sa ABP je bolje prelečiti nego nedovoljno lečiti. Tri meseca posle završene šestonedeljne terapije kod trećine pacijenata urinokultura je i dalje pozitivna. I pored toga sto se stopa izlječenja infekcije *E. coli* penje na 60-80%, povlačenje simptoma i potpuni nestanak inflamatorne komponente u prostatičnom sekretu nisu u saglasnosti. S obzirom na to da je moguće da kod nekih pacijenata osim ABP postoji karcinom prostate, monitoring na bazi PSA i TRUS-a je neophodan. Ukoliko pacijent ni posle 48 sati nije reagovao na antibiotsku terapiju TRUS se ne sme odlagati. Uz antibiotsku terapiju širokog spektra neophodna je drenaža apscesa. Opisano je više procedura za drenažu apscesa – suprapubična adenomektomija, perinealna incizija, transuretralna resekcija ili incizija, transperinealna punkcija prostate. Danas se smatra da je najmanje invazivna transrektalna punkcija iglom pod kontrolom ultrazvuka jer se na taj način izbegava mogućnost hematogene diseminacije infekcije pri transuretralnoj resekciji. Takođe, predlaže se uz drenažu i suprapubična cistostomija. U svakom slučaju, posle drenaže neophodan je monitoring apscesa transrektalnim ultrazvukom.

Seminalni vezikulitis može se javiti kao kao posledica lokalne bakterijske infekcije u sklopu akutnog ili hroničnog bakterijskog prostatitisa, i može dovesti do apscesa semenih kesica. Dijagnoza se postavlja TRUS-om, ili CT pregledom ili NMR-om, uz pozitivnu kulturu ejakulata. Leči se antibiotskom terapijom širokog spektra uz transrektalnu aspiraciju.

Postbiopsijski prostatitis je jedna od najozbiljnijih komplikacija transrektalne biopsije prostate i često je praćen septikemijom. Ukoliko se ne primeni antibiotska profilaksa pre transrektalne biopsije, bakteriemija se javlja u 44% slučajeva. Pojavi ABP posle biopsije, takođe, doprinosi i uretralni kateter. Terapija je antibioticima širokog spektra intravenskim putem. Priprema u smislu čišćenja debelog creva i antibiotske profilakse neophodna je u prevenciji ABP posle transrektalne biopsije.

Epididimitis, orhitis i njihov uticaj na muški infertilitet treba posebno obraditi. Dok se etiologija i terapija akutnog epididimitisa i orhitisa čine potpuno

jasnim, patogeneza hroničnog epididimitisa i orhitisa ostaje diskutabilna do danas. Poslednja eksperimentalna ispitivanja pokazala su da je vodeći događaj posle hematogene infekcije humanog testisa

poremećaj lokalne imunoregulacije. Infiltracija imunosupresivnih ćelija prevazilazi imunosupresivni uticaj u testisu. Ovaj novi aspekt treba dokazati kod pacijenata koji su subfertilni posle ovih bolesti.

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

SPECIJALNE UROGENITALNE INFEKCIJE

A. M. Džamić

Termin specijalne (posebne) urogenitalne infekcije odnosi se na različita infektivna stanja urinarnog trakta koja nisu tako česta. Ova oboljenja obično imaju težak, hroničan tok, naročito kod pacijenata sa posebnim potrebama, kao što su osobe sa imunodeficijencijama. U ovu grupu infekcija spadaju tuberkuloza, gljivične infekcije, parazitske infekcije, kao i neke virusne i bakterijske infekcije. Generalno, ne postoji usaglašen stav koji se odnosi na dijagnostiku, terapiju i praćenje pacijenata sa ovim infekcijama, zbog nedostatka većih studija o istim, odnosno podataka dobijenih meta-analizom.

Prema podacima SZO procenjeno je da je trećina svetske populacije inficirana vrstom *Mycobacterium tuberculosis*, a da se svake godine otkrije 8-10 miliona novih slučajeva tuberkuloze (TB). U Srbiji se godišnje dijagnostikuje oko 1700 slučajeva TB, od kojih se oko 200 odnosi na vanplućnu TB, uključujući i TB urogenitalnog trakta. Osnovni problemi kod TB odnose se na (i) povećanu učestalost oboljevanja imunodeficientnih pacijenata i (ii) pojavu multirezistentne i ekstenzivno rezistentne TB (MDR TB & XDR TB). Urogenitalna TB je relativno redak oblik ove infekcije, a dijagnostika se zasniva na prisustvu aseptične piurije, metodama izolacije bacila i PCR. Terapija urogenitalne TB podrazumeva kombinovanu primenu 3 ili 4 antituberkulozna antibiotika. U Srbiji su zabeleženi slučajevi i MDR i XDR TB.

Gljivične infekcije urinarnog trakta izazivaju (i) oportunističke jednoćelijske gljive (kvasnice) i višecelijske, filamentozne gljive (plesni) i (ii) striktno patogene gljive (dimorfne gljive). U Evropi i Srbiji značajni uzročnici su iz grupe oportunističkih kvasnica, kao što su gljive iz roda *Candida*. Najznačajniji uzročnik je *Candida albicans*, a sve češće se otkrivaju i druge vrste (non-*albicans* vrste) kao što su *C. tropicalis*, *C. krusei* i *C. parapsilosis*. Laboratorijska dijagnoza se zasniva na otkrivanju uzročnika u urinu, odnosno izolaciji i serološkim metodama. Identifikacija na nivou vrste je od posebnog značaja, zbog različite osetljivosti vrsta kandidate na antimikotike. Terapija

asimptomatske kandidurije se ne preporučuje, ali kod visoko rizičnih pacijenata (pacijenti kompromitovani u metaboličkom/imunskom smislu) neophodna je primena antimikotika da bi se sprečila diseminacija uzročnika. U terapiji simptomatskih pacijenata koriste se antimikotici i hirurške metode. Plesni (*Aspergillus* spp.) su retki izazivači infekcija paranhima bubrega i mokraćne bešike.

Parazitska oboljenja urinarnog trakta su od posebnog značaja u zemljama u razvoju, pre svega šistozomijaza i ehinokokoza. Urinarnu šistozomijazu izaziva trematoda (metilj) *Schistosoma haematobium*, infekcija je prisutna u tropskim krajevima, a odlikuju je oštećenja mokraćne bešike, uretera i bubrega, praćena hematurijom, hemospermijom i dr. Infekcija je povezana sa nastankom skvamoznog karcinoma mokraćne bešike. Dijagnoza se postavlja otkrivanjem jaja parazita u urinu i serološkim metodama. U terapiji se koristi prazikvantel. Ehinokokoza (hidatidna bolest) urogenitalnih organa je retka bolest u Srbiji. Uzročnik je cestoda (pantljičara) *Echinococcus granulosus*, a u nekim evropskim zemljama i *E. multilocularis*. Dijagnoza se zasniva na serološkim metodama i pregledu odstranjene ehinokokne ciste. U terapiji se koriste antihelminthici (albendazol) i hirurške metode.

Više vrsta virusa može da inficira urinarni trakt. Najznačajniji uzročnici hemoragičnog cistitisa su BK virus, adenovirusi i citomegalovirus. Ove infekcije se prevashodno javljaju kod imunodeficientnih pacijenata, naročito transplantiranih. Dijagnostičke metode izbora su molekularne tehnike, kao što je PCR.

Bruceloza je tipična zoonoza koju izazivaju intracelularni, Gram negativni kokobacili *Brucella melitensis*, *B. abortus*, *B. suis* i *B. canis*. Infekcija urogenitalnog trakta je česta kod bruceloze i obično se manifestuje kao orhitis i/ili epididimitis, ređe kao pijelonefritis. Relapsi su karakteristični u kliničkoj slici ove infekcije. Srbija je endemsko područje za brucelozu. U dijagnostici bruceloze koriste se serološke metode i metode izolacije uzročnika. Terapija se zasniva na primeni doksiciklina, streptomcina i rifampicina.

MINI SIPOZIJUM

**CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFEKCIJA: SAVREMANI PRISTUP
DIJAGNOSTICI, TERAPIJI I PREVENCIJI POSTANTIBIOTSKE DIJAREJE**

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

**CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFEKCIJA I
PSEUDOMEMBRANOZNI KOLITIS: GLOBALNA EPIDEMIJA**

M. Korać

Pseudomembranozni kolitis je prvi put opisan u Engleskoj, 1893. godine, prilikom obdukcije žene sa fulminantnom dijarejom kojoj je prethodno operisan želudac i to kao "difterični kolitis". Godinama se smatralo da je izazivač ove bolesti stafilokok. Tek 1977. godine je utvrđeno da je vodeći uzročnik postantibiotske dijareje odnosno pseudomembranoznog kolitisa *Clostridium difficile* (*C.difficile*). Klinički tok *C. difficile* infekcije protiče pod slikom enterokolitisa sa učestalim tečnim kašastim ili vodenim stolicama, često sa primesama sluzi. Komplikacije su toksični megakolon (kod oko 3-8% bolesnika), paralitički ileus, perforacija i peritonitis (mortalitet 64%). Bolest je ranije bila sporadična. Krajem 2001. godine zabeležen je porast broja obolelih. Takođe, primećeno je prenošenje bakterije bliskim kontaktom, česti recidivi, oboljevanje osoba mlađeg uzrasta, promena kliničke slike (pojava krvi u stolici), odsustvo prethodne antibiotske terapije, česte vanbolničke infekcije. U Kanadi je 2002.godine otkriven novi soj:

NAP1/BI/027. On sadrži genske mutacije koje utiču na njegovu patogenost. Rezistentan je na fluorohinolone, komplikacije su češće, a smrtnost je 16,7%.Ubrzo je registrovan u ostalim delovima Amerike, Evropi i Aziji. Prema podacima iz SAD, 2006. godine "C.difficile kolitis" je proglašen jednim od najčećih uzroka smrti u populaciji preko 65 godina. 2008. godine učestalost *C.difficile* infekcije je 6,5-20 puta veća nego ranije. 2010.godine *C.difficile* infekcija bila je najčeća intrahospitalna infekcija (25% čeća nego meticilin rezistentna stafilokokna infekcija). *C.difficile* je odgovoran za 478 000 infekcija i skoro 28 000 smrtnih slučajeva u SAD u 2010. godini. Bolest je registrovana i u Evropi (2007/2008. 55 502 obolelih u Velikoj Britaniji, 2008. 58 000 obolelih u Nemačkoj, gde je učestalost soja NAP1/BI/027 negde oko 5-35%). U Srbiji je registrovan porast broja obolelih, pa je u Infektivnoj klinici KCS u Beogradu, u periodu 2009.-2010. godine lećeno 250 bolesnika, a umrlo je 18.

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

**MIKROBIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA INFEKCIJA IZAZVANIH
CLOSTRIDIUM DIFFICILE**

N. Opavski

Clostridium difficile (Cd) glavni je uzročnik dijareja u bolničkim uslovima. S obzirom na sve veću incidencu infekcija izazvanih ovom bakterijom, taćna i pravovremena dijagnoza je važna, ne samo za adekvatan tretman bolesnika, već i za prevenciju širenja Cd u bolničkoj sredini. Postoji više laboratorijskih testova, koji se mogu podeliti u tri grupe: 1) testovi na bazi kultivisanja; 2) testovi za detekciju produkata Cd – glutamat dehidrogenaze

(GDH) i toksina A i/ili B; i 3) PCR testovi za detekciju gena za produkciju toksina.

"Zlatni standard" je kultivisanje Cd iz stolice pacijenata, i to samo toksigenih sojeva (tzv. "toksigena kultura"). Ova metoda je vrlo specifićna i osetljiva, ali tehnićki zahtevna, a rezultati se dobijaju relativno kasno - posle 48 do 96 sati.

Detekcija produkata *C.difficile* se moće raditi na više naćina. Zbog jednostavnosti procedure, brzine i cene,

najčešće se radi enzimimunoesej. Postoji mnogo komercijalnih testova, kojima je moguće detektovati GDH, toksin A i toksin B. Osetljivost i/ili specifičnost ovih testova je manja od referentnih metoda. Toksin B se može detektovati i testom citotoksičnosti u kulturi ćelija. Iako specifična i osetljiva, ova metoda zahteva specijalizovan kadar, skupa je, a rezultati se dobijaju za 24-48 sati. Nekada je smatrana "zlatnim" standardom.

Od molekularnih testova se koriste PCR i real time PCR kojima se, direktno u stolici bolesnika, dokazuje prisustvo jednog ili oba gena za produkciju toksina.

S obzirom na to da nema idealnog testa koji bi mogao da se koristi za dijagnozu Cd infekcije, preporučuje se dvostepeni pristup. U prvom koraku radi se detekcija toksina, imunoenzimskim testom ili PCR. U drugom koraku koristi se neka od referentnih metoda ili imunološki testovi i PCR koji nisu korišćeni u prvoj fazi. S obzirom na to da postoji mogućnost i asimptomatske kolonizacije ovom bakterijom, konačna dijagnoza infekcije izazvane *C.difficile* se zasniva na kombinaciji kliničkih simptoma i rezultata laboratorijskih testova.

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

ANTIBIOTICI: MOGUĆI UZROK I JEDINA TERAPIJA CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFEKCIJE

Z. Nešić

Pseudomembranozni kolitis, takođe poznat i kao postantibiotski kolitis, javlja se u intrahospitalnim uslovima i manifestuje se kao kao dijareja, blaga do veoma teška sa ili bez krvavih stolica. Praćen je velikom smrtnošću obolelih, kao i čestim recidivima (20 do 30%). Izazivač bolesti je *Clostridium difficile*, gram pozitivni, anaerobni, sporogeni mikroorganizam, normalni stanovnik crevne flore čoveka.

Izraz postantibiotska dijareja ili postantibiotski kolitis nije u potpunosti precizan, ni tačan. Multicentrična istraživanja sprovedena u centrima širom sveta pokazala su da je antibiotska terapija i dalje najčešći, ali ne i jedini prouzrokovatelj bolesti. Od antibiotika danas, se sve ređe pominju antibiotici iz grupe linkozamina, a sve češće cefalosporini, fluorohinoloni i makrolidi.

Naime, ispitivani su i drugi potencijalni pokretači ovog iznenadnog i često životno ugrožavajućeg bujanja *C. difficile*. Zaključak ovih obimnih i sveobuhvatnih istraživanja je da se pseudomembranozni kolitis sve češće javlja kod hospitalizovanih bolesnika koji nisu lečeni antibioticima, te se kao mogući uzroci navode: drugi lekovi, hronične bolesti i stanja ali i sama bolnička sredina bogata hipervirulentnim sojevima *C. difficile* (npr. BI/NAP1/027 soj). Od lekova koji mogu da izazovu bujanje *C. difficile* pominju se antacidi, H2 blokatori i inhibitori protonske pumpe, a od stanja hipoalbuminemija, šećerna bolest, autoimunske bolesti

i stanja kompromitovanog imunskog odgovora, zatim bolesnici podvrgnuti teških i dugotrajnim hiruškim intervencijama (abdominalne i kardiotorakalne hiruške intervencije).

I pored navedenog, antibiotike kao vodeće uzroke ove nolesti, ipak ne treba zaboraviti, a njihovu intrahospitalnu primenu svesti na racionalni nivo.

U terapiji pseudomembranoznog kolitisa, bilo prvog ataka, bilo rekurentnih infekcija, koriste se opet antibiotici, i to: metronidazol i vankomicin. Novi antibiotici u terapiji pseudomembranoznog kolitisa su: rifaksimn, nitazoksimid, tolevamer, kao i fidaksomicin, koji se pokazao efikasnijim kod rezistentnih sojeva, a kod nekih bolesnika terapija boljeg izbora od vankomicina (NEJM, 2011). Važnu stavku u lečenju čini i suportivna terapija, zatim primena probiotika, kao i adekvatna ishrana obolelog.

Pravu novinu u poslednjih nekoliko godina predstavlja upotreba bioloških agenasa, odnosno fekalna bakterioterapija. Kroz nazogastričnoduodenalnu sondu plasira se fekalni sadržaj zdravih osoba, čime se postiže kolonizacija creva obolelog zdravim bakterijama. Istraživanja na relativno malom broju bolesnika pokazala su da je ova terapija uspešna kod 90% (Eurosurveillance, 2009), odnosno 94% (Anaerobe, 2009) lečenih.

I pored napretka moderne medicine smrtnost od ovog kolitisa je velika, posebno kod starijih osoba, te je svaka novina u terapiji ove bolesti značajna.

Služba za bolničku epidemiologiju i higijenu ishrane KCS, Beograd

PREVENCIJA CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFEKCIJE

N. Mazić

Clostridium difficile je anaerobna gram pozitivna sporogena bakterija, koja je prisutna u digestivnom traktu oko 3% zdravih ljudi. Ova bakterija je najčešći uzročnik bolničkih dijareja nastalih kao posledica primene antibiotika. Faktori koji utiču na prenošenje *Cl. difficile* i pojavu epidemija u bolnicama su stepen kontaminacije bolničke sredine, sposobnost uzročnika da u obliku spore preživljava u periodu od više meseci, otpornost spora na najčešće upotrebljavane dezinficijense, kao i neadekvatna higijena ruku osoblja i pacijenata.

Infekcije izazvane *Cl. difficile* imaju veliki značaj zbog visokog morbiditeta, letaliteta, produžavanja dužine hospitalizacije, kao i povećanja troškova bolničkog lečenja. U cilju sprečavanja i kontrole ovih infekcija, pored standardnih mera predostrožnosti, preporučuje se primena kontaktne izolacije pacijenata sa dijarejom, brza identifikacija pacijenata sa *Cl. difficile* infekcijom, temeljno čišćenje i dezinfekcija bolesničkih soba i pravilna upotreba

preparata za higijenu ruku. Mere izolacije treba da se primenjuju do 48 sati posle prestanka dijareje. Kontaminirane ruke su najčešći put prenošenja ovog uzročnika. Iz tog razloga higijena ruku celokupnog osoblja u bolnici predstavlja jednu od najvažnijih mera kontrole infekcije. S obzirom da preparati na bazi alkohola, koji se rutinski primenjuju za higijenu ruku, deluju na vegetativne forme, ali ne i na spore, zbog efekta mehaničkog uklanjanja spora, osoblje i pacijenti treba da peru ruke tekućom vodom i sapunom. Za dekontaminaciju bolničke sredine ne preporučuju se preparati na bazi kvaternernih amonijumskih jedinjenja koji se uobičajeno primenjuju, zato što su spore *Cl. difficile* otporne na njih. Iz tog razloga, neophodno je da se za održavanje bolničke sredine koriste preparati koji su delotvorni protiv *Cl. difficile*. To su najčešće dezinficijensi na bazi hlora. Da bi primena ovih dezinficijenasa bila efektivna, potrebno je da se prave sveži radni rastvori odgovarajuće koncentracije i poštuje preporučeno kontaktno vreme.

MINI SIMPOZIJUM

HRONIČNA OPSTRUKTIVNA BOLEST PLUĆA I OSTEOPOROZA

Klinika za pulmologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

POVEZANOST HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA I OSTEOPOROZE

B. Milenković

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) kompleksna je bolest koja se inicijalno ispoljava kašljem i dispnejom. Sa progresijom bolesti mogu da nastanu brojni drugi simptomi usled oštećenja različitih sistema organa. Osteoporoza predstavlja vrlo čest komorbiditet kod bolesnika sa srednje teškom i teškom HOBP jer prevalencija osteoporoze varira od 9 do 69%, a osteopenije od 27 do 67%, odnosno 2 do 5 puta veća nego kog osoba koje su istog pola i životnog doba, ali nemaju bronhoopstrukciju.

Osteoporoza se karakteriše smanjenjem koštane mase sa promenama u mikroarhitekturi kostiju, što povećava mogućnost nastanka fraktura. Frakture povećavaju morbiditet kod osoba sa HOBP usled intenzivnog bola, smanjene pokretljivosti, oštećenja plućne funkcije, mogućeg nastanka pneumonije.

Faktori rizika za nastanak HOBP i osteoporoze su zajednički, a to: starije životno doba, pušenje cigareta, smanjena mišićna masa i smanjena fizička aktivnost. Destrukciju kosti kod pacijenata sa HOBP pojačavaju: sistemska inflamacija, deficijencija vitamina D i primena sistemskih kortikosteroida.

Osteoporoza, sa druge strane, može da uzrokuje frakture koje još više da ograničavaju kretanje

bolesnika sa HOBP, povećava rizik za nastanak tromboembolijske bolesti i letalnog ishoda. Takođe, kompresivne frakture pršljenova torakalne kičme i frakture rebara dodatno pogoršavaju oštećenje plućne funkcije ili uzrokuju egzacerbaciju HOBP. Bezbolna kompresivna fraktura predstavlja poseban problem jer se kasno otkriva, i to najčešće usled komplikacija frakture.

Osteoporoza je često potcenjena i neprepoznata kod pacijenata sa HOBP i stoga predstavlja posebno značajan dijagnostičko-terapijski problem.

Rezultati studija koje su analizirale povezanost terapije inhalacionim kortikosteroidima i smanjene koštane gustine su kontradiktorni, odnosno ima studija koje pokazuju da je rizik od osteoporoze povećan kod bolesnika lečenih inhalacionim kortikosteroidima, ali ima i istraživanja čiji rezultati negiraju ovakvu povezanost.

Rana prevencija, pravovremeno dijagnostikovanje i adekvatno lečenje osteoporoze su veoma važni za obolele od HOBP. Stoga bi trebalo značajno povećati svest o povezanosti ove dve bolesti i doneti preporuke za terapijske režime.

Katedra za medicinsku biohemiju, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu

VITAMIN D U OSTEOPOROZI I HRONIČNOJ OPSTRUKCIJSKOJ BOLESTI PLUĆA

J. Kotur-Stevuljević

Osteoporoza je čest pratilac HOBP, a kod osoba sa uznapredovalom bolešću postoji i visok rizik za prelome kostiju. Patofiziologija osteoporoze kod pacijenata sa HOBP nije u potpunosti rasvetljena, ali se pretpostavlja da povećana upotreba duvana, malnutricija, deficijencija vitamina D, hipogonadizam i neaktivnost bi mogli imati značajne uloge.

Vitamin D nastaje fotosintezom u koži ali može biti unet i hranom (masna riba, riblje ulje, mlečni proizvodi). UV zraci katalizuju prvi stepen u biosintezi vitamina D, konverziju de novo sintetisanog 7-dehidroholesterolu u pro-vitamin D koji podleže izomerizaciji u vitamin D. Sledeći stupanj je hidroksilacija u 25-hidroksi vitamin D (25-OHD) u

jetri; ovaj oblik ima dugačak poluživot i cirkuliše u krvi, pa se određivanje njegove koncentracije koristi za analizu statusa vitamina D kod pacijenata. 25-OHD se zatim u bubrezima hidrosiluje u najaktivniji oblik 1,25-(OH)₂D.

Epidemiološki podaci pokazuju da postoji veza između niskog nivoa vitamina D i oboljenja kao što su kancer, autoimune bolesti i hronične infekcije. Neki autori smatraju da je HOBP bolest kod koje bi suplementacija vitaminom D dala dobre rezultate. Rezultati epidemioloških studija pokazali su da postoji dozno-zavisna veza između nivoa 25-OHD vitamina u serumu i plućne funkcije, tako da vitamin D ima i šire delovanje koje nije ograničeno samo na prevenciju

osteoporoze. Nova istraživanja ukazuju na funkciju ovog vitamina u imunom sistemu pa se smatra da vitamin D može da suprimira inflamatorni imuni odgovor u disajnim putevima čime se i jača urođeni imunitet protiv različitih mikroorganizama.

Osim efekta na osteoporozu, vitamin D utiče pozitivno i na druge prateće bolesti HOBP kao što je slabost skeletnih mišića, kardiovaskularne bolesti i kancer. Konvencionalna terapija HOBP ne može da zaustavi progresiju ove bolesti pa su zbog toga neophodna istraživanja šireg potencijala vitamina D kao i definisanje optimalnih koncentracija 25-OHD u krvi sa aspekta njegovih pleotropnih efekata.

Klinika za pulmologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

KORTIKOSTEROIDI I OSTEOPOROZA

A. Dudvarski Ilić

Kortikosteroidi se često koriste u modernoj medicini zbog svog jakog antiinflamatornog i immunosupresivnog dejstva. Sistemski glikokortikosteroidi se primenjuju u lečenju brojnih, potencijalno smrtonosnih oboljenja: plućnih (bronhijalna astma, hronična opstruktivna bolest pluća), gastrointestinalnih (Kronova bolest, ulcerozni kolitis), reumatoloških (reumatoidni artritis, sistemski eritematozni lupus) ili bolesti jetre.

Neželjeni efekti dugotrajne terapije kortikosteroidima su mnogobrojni i često veoma ozbiljni. Kao najvažnija komplikacija dugotrajne terapije steroidima, može se javiti sekundarna osteoporoza. Patogenetski mehanizmi ove pojave su složeni. Kortikosteroidi smanjuju cirkulišući testosteron i estrogen, što dovodi do smanjenja koncentracije kalcijuma. Na taj način dolazi do smanjene osteoblastne aktivnosti. Kao posledica javlja se smanjenje gustine kostiju i povećan rizik od preloma.

Dugotrajna terapija kortikosteroidima u dozi većoj od fiziološke (>7,5 mg prednizolona dnevno) dovodi do ubrzanog gubitka koštane mase u prvih tri do šest meseci terapije. Čak 30% pacijenata na dugotrajnoj terapiji sistemskim steroidima ima frakturu jednog ili više kičmenih pršljenova, dok je rizik za pojavu frakture kuka kod ovih pacijenata povećan za 50%. Podaci o uticaju inhalacionih kortikosteroida na pojavu osteoporoze su ograničeni i kontradiktorni. Neke studije su potvrdile da i ovi lekovi dovode do povećane resorpcije koštane mase dok u drugim studijama nije potvrđena ova povezanost.

Postoje predisponirajući faktori za ispoljavanje steroid-zavisne osteoporoze: doza leka, stil života (nedostatak fizičke aktivnosti, pušenje, konzumiranje alkoholnih pića), menopauza i bazalno niska mineralna gustina kostiju.

Ukoliko se kortikosteroidi koriste u hroničnoj terapiji, njihove neželjene efekte je potrebno predvideti i na osnovu toga odabrati preventivni plan za lečenje osteoporoze.

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

LEČENJE OSTEOPOROZE KOD BOLESNIKA SA HRONIČNOM OPSTRUKCIJSKOM BOLESTI PLUĆA

M. Petakov

Pacijenti sa hroničnom opstruktivskom bolesti pluća (HOBP) imaju povećani rizik za nastanak osteoporoze s obzirom na veliki broj faktora rizika koji doprinose ubrzanom razgradnji kostiju, a koji su vezani

za patogenezu ili lečenje HOBP, kao što su: starost pacijenata, pušenje, neaktivnost, sistemsko zapaljenje koje prati HOBP, deficit vitamina D, kao i primena sistemskih kortikosteroida. Takođe, pokazano je i da

pacijenti sa osteoporozom imaju mnogo teže kliničke oblike HOBP nego pacijenti koji imaju normalnu koštanu masu. Otuda je prevencija a potom, kada prevencija zakaže, i lečenje osteoporoze kod ovih pacijenata veoma značajna, kako u cilju sprečavanja koštanih preloma tako i u sklopu lečenja same HOBP.

Farmakološko lečenje osteoporoze kod ovih pacijenata se značajno ne razlikuje od lečenja kako primarne tako i većine vidova sekundarne osteoporoze i podrazumeva klasično antiresorptivno lečenje kombinacijom bisfosfonata kako u oralnom tako i parenteralnom obliku, vitamina D i njegovih analoga, i preparata kalcijuma, dok drugi antiresorptivni agensi kao na primer: kalcitonin, stroncijum-ranelat ili selektivni modulatori estrogenih receptora, imaju manji značaj. Verovatno da je kod pacijenata sa HOBP u poređenju sa osobama bez respiratornih problema,

mного opravdanije razmišljati i o mnogo agresivnijem profilaktičkom lečenju čak i pre no što se dokaže postojanje osteoporoze, naročito kada se uzme u obzir multifaktorijalna patogeneza osteoporoze, koja je velikim delom i jatrogena tj posledica sprovedenog lečenja osnovne bolesti pluća. Kod pacijenata sa osteodenzitometrijski pokazanom osteoporozom koji su pod visokim rizikom za nastanak preloma, neophodna je i mnogo agresivnije lečenje sa anaboličkim agensima koji direktno stimulišu osteoblastnu funkciju i produkciju nove kosti kao što su teriparatid i sam parathormon.

Većina pacijenata sa osteoporozom ne prima farmakološko lečenje čak i kada nemaju druge komorbiditete, i stoga je neobično važno promeniti ovo trenutno stanje naročito kod pacijenata sa HOBP.

Institut za ortopedsko – hirurške bolesti "Banjica", Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

KOMPLIKACIJE OSTEOPOROZE KOD BOLESNIKA SA HRONIČNOM OPSTRUKTIVNOM BOLEŠĆU PLUĆA

V. Jovanović

Komplikacije osteoporoze uključuju prelome pršljenkog tela, gornjeg okrajka butne kosti i radiusa na tipičnom mestu. Ostale lokalizacije su znatno ređe.

Prevalencija osteoporoze, kao i rizik od nastanka fraktura, povećavaju se sa pogoršanjem bronhoopstrukcije. Rezultati malobrojnih istraživanja u kojima je analizirana učestalost fraktura kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (HOBP), razlikuju se, ali su pokazali sledeće: rizik za nastanak preloma kuka je pet puta veći kod bolesnika sa hroničnom plućnom bolešću, rizik za frakture 1.2 do 1.3 puta veći kod bolesnika sa HOBP nego kod zdravih kontrola, rizik od fraktura je veći kod muškaraca sa HOBP nego kod žena, frakture su bile potvrđene kod čak 29% bolesnika kojima je planirana transplantacija pluća zbog terminalne faze HOBP.

Izvršena je analiza dokumentacije 19 pacijentkinja sa osteoporozom, koje su lečene i od HOBP, sa ciljem procene gustine koštane mase, težine

i lokalizacije ranije zadobijenih fraktura, primenjenog terapijskog režima. Koštana gustina (BMD) se kretala od -3,1 SD do -4,3 SD. Sve bolesnice su ranije zadobile neki od navedenih preloma, s tim što su četiri zadobile više od jednog preloma: dvanaest preloma pršljenkih tela, šest preloma radiusa na tipičnom mestu, dva preloma vrata butne kosti i tri preloma trohanternog masiva. Četiri bolesnice su operisane, a sve su lečene medikamentoznom terapijom zbog osteoporoze.

Prelomi kosti zahvaćene osteoporozom koja je češća kod bolesnika sa HOBP, praćeni su povišenim rizikom od javljanja tromboembolijskih komplikacija, produženim vremenom zarastanja preloma, kao i (u slučaju operativnog lečenja) povišenim intraoperativnim i postoperativnim rizikom. Stoga, anamnestički podatak o HOBP može biti koristan da se otkriju osobe sa osteoporozom, da se pravovremeno započene lečenje i smanji rizik od nastanka fraktura.

MINI SIPOZIJUM

SAVREMENI PRISTUP U TRANSPLANTACIJI ORGANA

Medical University, Graz, Austria

**HEART TRANSPLANTATION AND MECHANICAL CARDIAC SUPPORT:
TIME FOR A PARADIGM CHANGE**

W. Andrae

Since first clinical heart transplantation in 1967, more than 88 000 procedures have been performed world wide. It is history of a successful treatment for end – stage cardiac disease. The results improved over the years with a 1, 5 10 and 20 years survival of 81, 65, 50 and 20% (ISHLT Registry 2010, data from 1982 – 2009), with even better results in single center experiences. So, heart transplantation became the golden standard. Nevertheless this excellent therapy is limited, mainly by donor organ shortage. To reduce mortality on the waiting list mechanical cardiac assist devices were developed and primarily used for a bridge to transplantation. The REMATCH trial, presented 2001, showed the benefits in survival of LVAD over medical treatment of end-stage cardiac disease (two years survival 22,9% vs. 8,1%). In the last years new

devices – smaller, long lasting, etc. Have been developed and have been clinically implemented.

With this devices surgery became easier and safer and complications were markedly reduced. So showed the a HeartMate II trial an improvement of the two years survival to 58% and in the more recent HeartWare HVAD advance trial of patients showed 180 days survival of 94%. Destination therapy with assist devices has already be introduced mainly to patients which have a contraindication for heart transplantation. Overlooking the newer results of mechanical cardiac assist therapy and imagine the problems of cardiac transplantation raises the questions for a new strategies or paradigm change in the surgical treatment of end – stage cardiac diseases.

Asklepios Klinik, Sankt Augustin, Germany

**ANAESTHESIOLOGICAL MANAGEMENT IN PAEDIATRIC HEART
TRANSPLANTATION**

E. Schindler

Pediatric cardiac transplantation is currently an accepted option for end-stage heart disease and congenital cardiac malformations. Until 2001 >50.000 HTX has been recorded. The percentage of neonates and children is 9-10%¹. Out of 200-250 HTX in children under 16 years of age about one third has been carried out before the first 12 month of life. The 5-years survival rate in adult patients is about 70-80% in most of the centres. In children it is less than 60%. In total there is still only limited information about the early results in neonates after HTX. The group in Loma Linda has reported data from an increasing number of patients since 1985. From this group we know an overall 5-years survival rate of 80% in children and of 85% in neonates and suckling infants².

In the very early period during and after weaning from CPB one of the major problems the anaesthesiologist has to deal with is the presence of pulmonary hypertension. It is known, that patients with cardiomyopathy as well as with congenital heart disease (the most common indications for heart transplantation in children) have morphologic changes of the pulmonary vascular system³.

It is always a challenge for the anaesthesiologist to treat patients with pulmonary hypertension as one of the most critical risks in this group of patients. The preventive therapy with vasodilators as well as the availability of mechanical assist devices before and after heart transplantation reduces the effects of transitional pulmonary hypertension and prevents the development of postoperative right heart failure⁴

Centar za anesteziju i reanimaciju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

ISTORIJSKI OSVRT NA TRANSPLANTACIJU ORGANA U SRBIJI

D. Vučović, N. Kalezić

Transplantacija organa u Srbiji započela je transplantacijom bubrega na Urološkoj klinici u Beogradu, 1975 godine. Zvaničnim datumom početka transplantacije kod nas smatra se 22. Juli 1975. godine kada je dvadesetdvo godišnjem mladiću, koji je bio na hroničnom programu hemodijalize, usađen bubrežni majke. Mladić je umro 1988. od akutnog pankreatitisa sa normalnom funkcijom grafta. Od tog vremena transplantacija organa se u tehničkom smislu razvila u mnogim centrima u Srbiji. Transplantacija bubrega, jetre i srca izvodi se u pet centara: u Beogradu, Nišu i Novom Sadu, ali je broj urađenih transplantacija još uvek nezadovoljavajući, pogotovu sa kadaverima.

Anesteziološki aspekti transplantacije organa odnose se na:

1. Utvrđivanje cerebralne smrti
2. Održavanje organa kadaveričnog donora
3. Anesteziološko rukovođenje kadaverom za vreme uzimanja organa
4. Preoperativna priprema potencijalnog recipijenta organa
5. Vođenje anestezije u toku transplantacije

*Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Klinika za vaskularnu hirurgiju KCS;
Medical University of Graz, Graz, Austria*

TRANSPLANTACIJA ORGANA U SRBIJI I PREDLOG MERA ZA POBOLJŠANJE

D. Šćepanović, A. Wasler, Ž. Maksimović

Kriterijumi EU o nivou zdravstvene zaštite u nekoj evropskoj zemlji se pre svega odnose na smrtnost novorođenčadi i razvijenosti transplantacije organa. Po transplantaciji smo na dnu evropske liste. Transplantacija srca se u Srbiji ne radi 12 godina. Transplantacije bubrega sada se rade češće, ali ni izdaleka koliko je potrebno i oko 75% sa živog davaoca. Transplantacije jetre rade se sporadično i to u tri centra. Ne postoje precizne rang liste čekanja za bubrežni i jetru, a za srce je uopšte nema. Pankreas se i ne spominje. Uprkos velikim akcijama broj donora je sada svega 5 na milion stanovnika. Usvojeni Zakon o transplantaciji kao takav ne postoji više nigde u EU ni u ET. U radu se vrši poređenje sa Hrvatskom i Austrijom jer prva ima upola manje stanovnika, a druga približno kao Srbija. Obe su članice ET

6. Postoperativno praćenje bolesnika

Zakon je predvideo da u celokupnom procesu transplantacije sa kadaverima učestvuju tri anesteziologa, vezanih za određenu etapu te operacije. Anesteziolozi, više no i jedna kategorija lekara, učestvuju u svim fazama transplantacije organa i zbog toga su bili aktivni učesnici i u donošenju dva zakona o transplantaciji.

Anesteziološki rad u transplantaciji organa značajno se razlikuje od svakodnevnog rada anesteziologa u operacionim salama. To se naročito odnosi na prva tri aspekta. Rad sa kadaverom se kroz vreme menjao i pored tehničkih momenata o kojima će biti reči, autori će obratiti naročitu pažnju na psihološki aspekt rada anesteziologa sa kadaverima.

Bez preterivanja, može se reći da ceo proces kadaverične transplantacije može da se odigra jedino ukoliko postoji sinhronizovan rad anesteziologa koji učestvuju u njemu. Drugi zaključak odnosi se na činjenicu da je transplantacija veoma složen proces i da je zbog toga u izvođenju više, no i u jednom medicinskom poslu, potreban uigran timski rad.

(eurotransplant) i imaju 29 odnosno 27 donora na milion stanovnika. Imaju Zakon o tzv. „pretpostavljenoj saglasnosti“. Eksplantaciju bubrega i jetre sa ionako malo kadaveričnih donora kod nas ne prati i eksplantacija srca, pa je samo u prošloj godini ostalo neiskorišćeno 36 srca. Naši predlozi su: hitnu promenu Zakona, donošenje nacionalnog registra o srčanoj slabosti, uspostavljanja obavezne komunikacije sa potencijalnim donorima u svim intenzivnim negama, formiranje, centralizacija i dostupnost svih rang lista, kao i svodenje broja ustanova koje će obavljati transplantacije na minimum, ali sa znatno većim brojem transplantacija po ustanovi. U popisu stanovništva treba najhitnije da se uvede pitanje da li je građanin donator ili nije.

Centar za anesteziju i reanimaciju i Klinika za nefrologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

REANIMACIJA I ODRŽAVANJE KADAVERIČNIH DONORA ZA TRANSPLANTACIJU ORGANA – ISKUSTVA URGENTNOG CENTRA KCS

V. Bumbaširević, D. Vujadinović, B. Jovanović, M. Pandurović, J. Vručinić, J. Mijić, I. Lazarević, I. Šašić, Z. Pešić, B. Baljuzović, V. Aleksić, M. Laušević

Razvojem transplantacione hirurgije značajno se povećao broj organa koji mogu da se transplantiraju. Od jednog donora sada je moguće uzeti i do 8 organa (tkiva). Međutim, primećeno je da broj pacijenata koji su na listi čekanja za transplantaciju sve više raste, dok se broj donora i izvršenih transplantacija neznatno menja.

Adekvatan tretman potencijalnog donora u Jedinicama intenzivnog lečenja podrazumeva dobro koordinisan multi-disciplinarni pristup sa protokolisanim postupcima dobijenim na evidentiranim dokazima. Poznavanje patofizioloških promena u organima koji su planirani za transplantaciju nakon moždane smrti, kao i korigovanje tih promena pokazalo se od velikog značaja za uspeh transplantacije. Najčešći uzroci moždane smrti potencijalnih donora organa su teška trauma glave i subarahnoidalno krvarenje. Mnogobrojne patofiziološke promene koje prate nastanak moždane smrti dovode do komplikacija koje ugrožavaju funkciju vitalnih organa. Vremenski period između nastanka moždane smrti i eksplantacije organa kadaveričnog donora praćen je izrazitom nestabilnošću usled gubitka fizioloških homeostatskih

mehanizama koji zavise od funkcionisanja centralnog nervnog sistema. Zbog ovoga se obično izgubi oko 25% potencijalnih donora. Ishemijsko/reperfuziono oštećenje organa tokom transplantacije i dalje predstavlja jedan od glavnih uzroka odbacivanja. Pravovremenim adekvatnim tretmanom preveniraju se ove komplikacije i povećava broj i uspeh transplantacija. Radne komponente potrebne za adekvatno održavanje donora su: 1. adekvatan monitoring. 2. česta procena vitalnih parametara. 3. pravovremeno prepoznavanje komplikacija i 4. pažljiv izbor terapije.

U Urgentnom centru Kliničkog centra Srbije u toku 2010. godine održavano je ukupno 69 kadaveričnih donora. Saglasnost za eksplantaciju dobijena je u 29 slučajeva što predstavlja veliko poboljšanje u odnosu na ranije godine. Ovi rezultati ukazuju na najveći značaj ove ustanove u segmentu obezbeđenja organa i tkiva za program transplantacione hirurgije u Srbiji.

Rezultat boljeg rada ove službe je stalna edukacija članova tima, dobra koordinisanost, protokolisani rad i bolja opremljenost, a prepoznate su potrebe za dalji kontinuiran razvoj ove službe.

Centar za anesteziologiju i reanimaciju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

SAVREMENI KONCEPTI PREOPERATIVNE PRIPREME I ANESTEZIJE BOLESNIKA ZA TRANSPLANTACIJU BUBREGA SA ŽIVIH I KADAVERIČNIH DONORA

N. Lađević

Transplantacija bubrega (TB) je terapija izbora za bolesnike sa hroničnom bolesti bubrega (stadijum 5). Rizik od smrti za recipijente bubrega je za više od polovine manji u odnosu na nastavak terapije sa dijalizom. Transplantacija bubrega ne samo da poboljšava kvalitet života nego ga i produžava. Petogodišnje preživljavanje posle TB je oko 70% dok je za istu grupu pacijenata na dijalizi oko 30%. Svi pacijenti pre transplantacije prolaze preoperativnu evaluaciju i pripremu gde se posebna pažnja posvećuje kardiovaskularnom riziku, menadžmentu dijabetesa, poremećajima elektrolita, tečnosti, anemiji i poremećajima koagulacije. Najveći broj potencijalnih

recipijentata se nalazi na hemodijalizi. Danas je preoperativna dijaliza 24h pre operacije rutina i veoma je bitna radi kontrole kalijuma, acidobaznog statusa i hipervolemije. Kandidati za TB koriste mnogo medikamentata uključujući beta blokatore, kalcijumske antagoniste, ACE inhibitore, laksative, inhibitore proteinske pumpe, simvastatin, gvožđe i vitamine. Tokom današnjih operacija gubitak krvi je minimalan ali krv treba obezbediti. Treba plasirati centralni venski kateter i obezbediti monitoring u operacionoj sali. Tokom intervencije treba izbeći stanja hipovolemije. Od rastvora koriste se Sol. Glucosae 5% i Fiziološki rasvor a za stimulaciju rada transplantiranog bubrega

manitol 20% 1-2ml/kg i furosemid 20-40 mg neposredno posle otvaranja vaskularnih anastomoz. Za uvod u anesteziju se najčešće koristi tiopental ili propofol, za nalgeziju fentanil a od mišićnih relaksanata cis-atrakurijum. Neophodno je poznavati i protokol za imunosupresivne lekove jer njihova

primena može imati neželjene efekte kao što su groznica, hladnoća, eritem, urtikarija, bronhospazam, hipotenzija, flebitis i tromboza. Jača imunosupresija smanjuje rizik od odbacivanja grafta ali povećava rizik od postoperativnih infekcija i karcinoma.

Centar za anesteziologiju i reanimaciju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

TRANSPLANTACIJA JETRE – IZAZOV ZA ANESTEZIOLOGA

I. Palibrk, V. Ranković

Transplantacija jetre je poslednja terapijska mera za bolesnike u krajnjem stadijumu insuficijencije jetre, koja mu donosi izlečenje i povratak u skoro normalne tokove života.

Posledica ove bolesti je oštećenje skoro svih organskih sistema kod bolesnika (moždani edem, encefalopatija, povećan kardiak autput, arterijska vazodilatacija, plućna hipertenzija, bubrežna insuficijencija, variksi jednjaka, anemija, poremećaj koagulacije, elektrolitni poremećaji, poremećaj metabolizma lekova...).

Anesteziološke procedure imaju zadatak da preoperativno zaustave dalje napredovanje oštećenja i obolelog pripreme za operativni zahvat. Anestezija tokom transplantacije jetre je poseban izazov. Zbog oštećenja velikog broja organa neophodan je stalni monitoring svih važnih životnih funkcija. Na taj način moguća je pravovremena i adekvatna nadoknada cirkulatornog volumena, elektrolita, faktora koagulacije, krvi i pravovremena upotreba vazopresora.

Svaka faza transplantacije jetre ima svoje specifičnosti. Preathepatična faza se izdvaja hipovolemijom i fibrinolizom. Invazivnim monitoringom hemodinamskih parametara bolesnik

dobija optimalnu vrstu i količinu rastvora radi održavanja hemodinamske stabilnosti. Primena tromboelastografije nam omogućava brzu dijagnostiku koagulacionog poremećaja uz mogućnost optimalne korekcije. U ovom periodu ne treba intenzivno korigovati hipokalemiju. Anhepatička faza se karakteriše fibrinolizom. Tokom ove faze se u zavisnosti od hirurške tehnike koriste ili ne, razne vrste šantova sa zadatkom da održe funkcionalnost kardiovaskularnog sistema. Neohepatična faza počinje reperfuzijom nove jetre. To je kritičan trenutak kada zbog hiperkalemije, acidoze i hipovolemije vrlo lako dolazi do razvoja srčanog zastoja. Potom operacija ulazi u završnu fazu. Svi vitalni parametri se dovode u fiziološke vrednosti.

Bolesnik se prevodi u jedinicu intenzivne terapije gde se nastavljaju ništa manje značajni monitoring i terapija. Bolesniku se u postoperativnom toku pored standardne terapije za kritično obolelog uvodi i imunosupresivna terapija koja ima brojne neželjene efekte i poseban monitoring. Transplantacija jetre u svim svojim elementima je kompleksan terapijski postupak koji od anesteziologa zahteva stalno stručno usavršavanje i uvek ga stavlja pred nove izazove.

Institut za kardiovaskularne bolesti "Dedinje", Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

TRANSPLANTACIJA SRCA – IZAZOV ZA ANESTEZIOLOGA

M. Jović

Transplantacija srca i dalje predstavlja zlatni standard i lečenje terminalne srčane insuficijencije. Uprkos tehnološkom napretku, koji je značajno unapredio lečenje srčane insuficijencije uvođenjem ACE inhibitora, antagonista receptora angiotenzina, beta blokatora, spironolaktone kao i biventrikularne elektrostimulacije, kardioverter-defibrilatora i različitih modela mehaničke potpore leve komore (LVAD– left

ventricular assist device), nametnula se potreba za redefinicijom kriterijuma za transplantaciju srca.

Program transplantacije srca suočava se sa dva velika problema, sve veći broj kandidata za transplantaciju uz sve manji broj potencijalnih davalaca, što diktira liberalnije kriterijume za donore.

Istovremeno, savremeni koncept remodelovanja srca, odnosno leve komore, shvatanje mehanizama a ne

samo strukture promena, nameće potrebu stvaranja nove kategorizacije srčane slabosti.

Kod bolesnika za terminalnom srčanom insuficijencijom postoji visoka aktivnost kompenzatornog mehanizma renin-angiotenzin-aldosteron, sa posledičnom retencijom natrijuma, povišenim sistemskim vaskularnim otporom i skretanjem krivulje pritisak volumen udesno uz izvesno povećanje retenata i postojanje mešovite prerrenalne/renalne insuficijencije, praćene respiratornom insuficijencijom. Istovremeno, transplantirano srce posle dužeg perioda ishemije, denervisano, bez povratne sprege sa simpatičkim i parasimpatičkim sistemom pred sobom ima složen mehanizam povišenog plućnog i sistemskog vaskularnog otpora te «zahteva» medikamentoznu inotropnu potporu. Upotreba vantelesnog krvotoka, praćena podsticajem inflamatornog odgovora i

poremećajima koagulacije čini intraoperativno lečenje još kompleksnijim.

Pri transplanatciji srca koristi se tro ili četvero valentna imunosupresija, najsnažnija u transplantacionoj medicini koja može značajno da utiče na postoperativni tok. Savremena imunosupresivna terapija, sa druge strane, nameće nove standarde uvođenja i kontrole, što, takođe, zahteva posebne uslove.

U Srbiji je do sada urađeno 8 transplantacija srca, poslednja 1999. godine.

Tokom poslednjih deset godina nema preciznih podataka o broju kandidata za transplantaciju srca, niti o njihovom stanju. Sa druge strane neophodno je stvoriti uslove za osnivanje laboratorija za mehaničku potporu cirkulacije kako u lečenju srčane insuficijencije tako i kao most do transplancije.

Institut za sudsku medicinu, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

MEDIKOLEGALNI ASPEKTI TRANSPLANTACIJE ORGANA

S. Savić

Medikolegalni aspekti transplantacije organa odnose se na tri glavna problema. Prvi problem u slučajevima kadaverične transplantacije vezan je za utvrđivanje smrti kod osoba koje su potencijalni donori organa, što je u savremenim medicinskim i pravnim sistemima precizno zakonski regulisano. U našoj zemlji aktuelan je Pravilnik o medicinskim kriterijumima, načinu i postupku utvrđivanja smrti lica čiji se deo tela može uzeti radi presađivanja. Medicinski kriterijum za utvrđivanje smrti lica čiji se deo tela može uzeti radi presađivanja jeste nepovratni prestanak rada mozga (moždana smrt tj. smrt moždanog stabla). Drugi problem odnosi se na zakonsku materiju kojom se preciziraju načela postupka i organizacija obavljanja poslova transplantacije, kao i uslovi za uzimanje organa od živih davalaca i umrlih lica. U Srbiji je 1. januara 2010.

godine stupio na snagu novi Zakon o transplantaciji organa, kojim su sveobuhvatno regulisani medicinski, etički i pravni principi transplantacije, kao i načela njenog izvođenja u medicinskoj praksi. Ovaj zakon sadrži i kaznene odredbe u odnosu na krivična dela koja se mogu pojaviti u ovoj medicinskoj oblasti, od kojih je trgovina organima jedan od najznačajnijih i najaktuelnijih, a predstavlja treći značajan medikolegalni problem u vezi sa transplantacijom, koji u savremenim uslovima često ima i značajne političke konotacije. Zakon precizno definiše da je u postupku doniranja i primanja organa, odnosno transplantacije, zabranjeno nuditi, odnosno davati bilo kakvu naknadu ili imovinsku, odnosno neimovinsku korist davaocu od strane primaoca organa, za date, odnosno primljene organe (član 25. Zakona o transplantaciji).

MINI SIPOZIJUM

HELICOBACTER PYLORI INFEKCIJA 30 GODINA KASNIJE

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

HELICOBACTER PYLORI INFEKCIJA - UTICAJ ERADIKACIJE NA UČESTALOST BOLESTI DIGESTIVNOG SISTEMA

T. Milosavljević

Helicobacter pylori infekcija, najstarija poznata u ljudskoj vrsti (pronađena u želucu čileanskih mumija) najrasprostranjenija je infekcija na planeti. Smatra se da je polovina čovečanstva zaražena. Najveći broj osoba koje su njome inficirane, nema nikakve tegobe, ima asimptomatsku infekciju, koja ne zahteva lečenje. Sa druge strane, 95 odsto svih slučajeva hroničnog gastritisa izazvano je upravo infekcijom koja nije lečena. U nastajanju duodenalnog ulkusa infekcija je glavni etiološki faktor u preko 90%, kod ulkusa želuca u 70%, a od 1994.godine bakterija Helicobacter pylori prepoznata je kao karcinogen prvog reda u nastajanju karcinoma želuca i MALT limfoma.

Sistematsko lečenje poslednjih 17 godina, od prvog međunarodnog konsenzusa 1994.godine dovelo je, između ostalog, do smanjivanja mortaliteta i incidence karcinoma želuca za četvrtinu u čitavoj Evropi. Pored smanjivanja učestalosti neoplazmi želuca evidentno je smanjivanje učestalosti ulkusne bolesti duodenuma i želuca, koje su udružene sa Hlicobacter pylori infekcijom. Analiza generacijskih kohorti, po vremenu rođenja pokazuje tendenciju smanjivanja učestalosti infekcije, kao i novih slučajeva karcinoma želuca i peptičkog ulkusa.

U predviđanju daljih tendencija bolesti želuca, može se osnovano pretpostaviti da za nekoliko sledećih generacija novi slučajevi peptičkog ulkusa i karcinoma želuca postanu retkost.

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

HELICOBACTER PYLORI - OD INFLAMACIJE DO NEOPLAZIJE

A. Sokić-Milutinović

Infekcija s Helicobacter pylori događa se najčešće u detinjstvu. Helicobacter pylori izaziva kontinuiranu inflamaciju želudačne sluzokože koja posle kratkotrajne akutne, prelazi u višegodišnju hroničnu, kod većine bolesnika asimptomatsku fazu. Hronična inflamacija je neophodna karika u progresiji od hroničnog, preko atrofičnog gastritisa i razvoja intestinalne metaplazije do invazivnog adenokarcinoma želuca.

Iako je procenjeno da je dve trećine celokupne ljudske populacije inficirano, svega 1% osoba sa prisutnom Hp infekcijom razvije adenokarcinom želuca. Prevalenca karcinoma želuca podudara se sa rasprostranjenošću Hp infekcije. Razvoj multifokalnog atrofičnog gastritisa traje oko 20 godina i ključna je karika u evoluciji prema karcinomu želuca. Atrofični gastritis razvija se kod pacijenata s ekstenzivnom

inflamatornom infiltracijom kako distalnih tako i proksimalnih partija želuca. Ova inflamatorna infiltracija praćena je atrofijom sluznice, gubitkom žlezda, intestinalnom metaplazijom i smanjenom sekrecijom kiseline. U sekvenci karcinogeneze neophodna je i faza nastanka displazije na metaplastično izmenjenoj sluznici.

Faktori koji opredeljuju ishod infekcije su: karakteristike bakterije, karakteristike domaćina i faktori sredine. U procesu karcinogeneze kao relevantne karakteristike bakterije identifikovani su prisustvo cagA gena i polimorfizmi na vacA genskom lokusu. Genetika domaćina, odnosno postojanje genetski determinisane susceptibilnosti ili rezistentnosti opredeljuje efikasnost odbrambenih mehanizama domaćina. Do sada su definisani genski polimorfizmi u regionima odgovornim za sintezu

interleukina 1 beta (IL-1b), faktora tumorske nekroze alfa (TNF-a) i interleukina 10, kao i za sintezu mucina (MUC-1) povećavaju rizik za nastanak karcinoma želuca. Faktori sredine odgovorni za nastanak adenokarcinoma želuca su siromaštvo i ishrana sa malo svežeg voća i povrća, te povećanim unosom soli. Infekcija s Hp nastala u ranom detinjstvu povećava rizik od nastanka karcinoma želuca.

Inflamatorni proces do koga dovodi prisustvo *Helicobacter pylori* na sluznici želuca moduliraju, pojačavaju ili atenuišu, genetski faktori domaćina i faktori sredine. *H. pylori* intenzivira procese proliferacije i apoptoze epitelnih ćelija želudačne

sluznice. CagA pozitivni sojevi utiču intenzivnije na procese proliferacije nego na apoptozu. Dugotrajno ponavljanje ciklusa oštećenje-regeneracija u nivou želudačnog epitela postepeno dovodi do nastanka atrofije i intestinalne metaplazije kao bitnih koraka u kaskadi karcinogeneze. Prisustvo *H. pylori* utiče na funkciju p53 dovodeći do oštećenja DNK i apoptoze, dok mutirani p53 može atenuacijom apoptoze dovesti do proliferacije tumorskih ćelija. U toku *H. pylori* infekcije može doći i do reaktivacije telomeraze i njene disfunkcije što pospešuje proces karcinogeneze, kao i povećanja ekspresije CD95 koja povećanjem apoptoze imunskih ćelija suprimira imuni odgovor domaćina.

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

ERADIKACIJA HELICOBACTER PYLORI INFEKCIJE – KOGA TREBA LEČITI

I. Jovanović

Principi savremene dijagnostike i lečenja *Helicobacter pylori* infekcije jasno su definisani drugim i trećim Maastricht konsenzusom. Datim smernicama preporučuje se obavezna eradikacija *Helicobacter pylori* infekcije u slučaju duodenalnog i gastričnog ulkusa, MALT-oma, atrofičnog gastritisa, posle resekcije želuca od želudačnog karcinoma, kod srodnika prvog kolena obolelog od karcinoma želuca i ukoliko to bolesnik želi, uz predhodni razgovor sa lekarom.

Kasnije su postojeći stavovi prošireni novim preporukama vezanim za neulkusnu dispepsiju, gastroezofagealnu refluksnu bolest (GERB), situacije koje zahtevaju dugotrajnu upotrebu nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) kao i neke ekstragastrične bolesti. Preporučuje se obavezno *Helicobacter pylori* testiranje i lečenje bolesnika koji su na terapiji održavanja sa inhibitorima protonske pumpe (IPP) kao i kod onih koji dugo dobijaju NSAIL a imaju ulkusnu bolest, sa ili bez prethodnog krvarenja. Kod povremene upotrebe NSAIL eradikacija *Helicobacter pylori* može sprečiti pojavu ulkusa sa ili bez krvarenja. *Helicobacter pylori* eradikacija je

pododna i za bolesnike sa neulkusnom dispepsijom i *Helicobacter pylori*. *Helicobacter pylori* eradikacija nevezrokuje GERB, a rutinsko testiranje na *Helicobacter pylori* kod bolesnika sa dokazanom GERB se ne preporučuje. *Helicobacter pylori* infekciju treba lečiti kod onih koji imaju sideropenijsku anemiju nejasnog porekla, refrakternu na terapiju, kao i u slučaju idiopatske trombocitopenične purpore. Za sada nema jasnih dokaza da *Helicobacter pylori* dovodi do drugih ekstragastričnih bolesti te nema ni preporuka za lečenje.

Kada je upitanju infekcija kod dece, jasno je istaknuto da recidivirajući abdominalni bol nije indikacija za rutinsko testiranje na prisustvo *Helicobacter pylori* infekciju niti za eradikacionu terapiju. Međutim, sva deca sa gastrointestinalnim simptomima koji upućuju na moguće organsko poreklo, treba da budu testirani na prisustvo *Helicobacter pylori* i ukoliko je infekcija prisutna, treba je lečiti. Kod dece i adolescenata sa sideropenijskom anemijom, ukoliko je test na prisustvo *Helicobacter pylori* pozitivan treba sprovesti lečenje.

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

UTICAJ H. PYLORI INFEKCIJE NA KRVARENJE IZ GASTRODUODENUMA

M. Krstić, T. Milosavljević, A. Sokić-Milutinović

Krvarenje iz gornjeg dela digestivnog trakta je i dalje najčešći tip digestivnog krvarenja. U poslednjih nekoliko decenija i u svetu i kod nas se u značajnoj

meri promenio profil pacijenata koji krvare: danas su to starije osobe sa brojnim komorbiditetima, te se ukupni mortalitet nije smanjio uprkos značajnom napretku u

endoskopskoj hemostazi i medikamentoznoj terapiji krvarenja.

Smatra se da je H.pylori odgovoran za najmanje 50% krvarenja iz gornjeg dela digestivnog sistema. Ova činjenica je posebno važna u zemljama u kojima je stopa prokuženosti ovom patogenom visoka, kao što je to slučaj u Srbiji danas. Posebno je važna moguća interakcija između H.pylori i ulcerogenih lekova, nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL), kortikosteroida i aspirina (ASA) u manjoj dozi. Većina

istraživača se slaže da je H.pylori faktor rizika za krvarenje u pacijenata koji uzimaju ASA ili nesteroidne. Posebno je aktuelna tema gastroprotekcije kod pacijenata koji su na dualnoj antiagregacionoj terapiji ASA i klopidogrelom. Za sada ne postoji konsenzus o eradikaciji H.Pylori kod onih koji započinju sa ovom terapijom. Buduća istraživanja moraju da definišu mehanizme gastroprotekcije kod pacijenata koji su na terapiji potencijalno ulcerogenim lekovima.

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

VANDIGESTIVNE MANIFESTACIJE HELICOBACTER PYLORI INFEKCIJE

T. Alempijević

Uloga Helicobacter pylori infekcije u digestivnim bolestima (gastritis, ulkusna bolest, karcinom želuca, MALT limfom) dobro je poznata. Od otkrića Helicobacter pylori, nekoliko studija istraživalo je hipotetičku ulogu ove bakterije u raznim vandigestivnim bolestima: respiratorni poremećaji (hronična opstruktivna bolest pluća, bronhiektazije, karcinom pluća, plućna tuberkuloza, bronhijalna astma), vaskularne bolesti (ishemijska bolest srca, moždani udar, primarni Raynaud-ov sindrom, glavobolje), autoimuni poremećaji (Sjogrenov sindrom, Henoch-Schoenlein-ova purpura, autoimune trombocitopenije, autoimuni tiroiditis, Parkinsonova bolest, idiopatska hronična urtikarija, rozacea, alopecija areata) i drugi poremećaji (anemije, zastoji u rastu, ciroza jetre). Većina ovih studija su

epidemiološke, ili su praćeni efekti eradikacione terapije, mada su objavljene i eksperimentalne studije. Idiopatska trombocitopenična purpura je oboljenje gde postoji najsigurnija povezanost sa Helicobacter pylori infekcijom. Takođe, postoje dokazi o ulozi CagA pozitivnih sojeva u razvoju ishemijske bolesti srca i hiposideremijske anemije. Poveznost Helicobacter pylori sa drugim vandigestivnim oboljenjima je kontraverzna, s obzirom da su prikazane samo male serije, prikazi slučajeva, ili su rađene eksperimentalne studije sa diskutabilnom metodologijom. S obzirom na potencijalno veliki broj vandigestivnih oboljenja vezanih za postojanje Helicobacter pylori infekcije, i time lakše lečenje povezano sa eradikacijom ove infekcije, neophodna su dalja istraživanja ove oblasti.

MINI SIPOZIJUM

NOVINE U DIJAGNOSTICI INVAZIVNIH GLJIVIČNIH INFEKCIJA

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

DOKAZIVANJE RANIH LABORATORIJSKIH BIOMARKERA GLJIVA I NJIHOV ZNAČAJ ZA TERAPIJU I ISHOD INVAZIVNIH GLJIVIČNIH INFEKCIJA

V. Arsić Arsenijević

Incidencija invazivnih gljivičnih infekcija (IGI) je u porastu, posebno kod visokorizičnih pacijenata (VRP). Pod najvećim rizikom su pacijenti sa neutropenijom i transplantacijom tkiva i organa, a najčešći izazivači su *Candida* i *Aspergillus*, koje uzrokuju IGI u oko 80% slučajeva. *Candida* je deo normalne flore, po učestalosti četvrti uzročnik intrahospitalnih infekcija, sa visokom prevalencijom kod pacijenata u jedinicama intenzivne nege i kod neonatusa. Filamentozne gljive/plesni imaju rastući značaj, posebno rod *Aspergillus* koji je najrasprostranjenija vrsta u vazduhu. Ukoliko se lokalizacije u sinusima i plućima, predstavlja visok rizik za nastanak IGI. Smrtnost zbog nedijagnostikovanih ili kasno dijagnostikovanih IGI je visoka pa je neophodna savremena dijagnostika zasnovana na dokazivanju ranih laboratorijskih biomarkera: galaktomanan/GM kod sumnje na invazivnu aspergilozu (IA), manan/MN kod sumnje na invazivnu kandidozu (IK), B-D glukana/BDG, fungal-PCR ili specifična antitela, kod sumnje na IGI. Rani laboratorijski biomarkeri se primenjuju za: (i) screening IA i IK kod VRP (ii) dijagnozu IGI i (iii) i praćenje terapije IGI. Evaluacija rezultata, njihova pravilna interpretacija i edukacija kadrova su od ključnog značaja za formiranje strategije za ranu dijagnozu IGI koja može biti na nivou “moguća”,

“verovatna” i “dokazana” (stepeni verovatnoće prema EORCT kriterijumima). Kod imunokompromitovanih bolesnika je neophodno utvrditi validnost detekcije At, dok je u slučaju pozitivnog nalaza GM/MN/BDG/fungal-PCR važna pravilna interpretacija (brojni faktori utiču na dobijanje lažno pozitivnih nalaza). Problemi dijagnoze IGI se razlikuju kod neonatusa, dece i odraslih, kao i u zavisnosti od osnovne bolesti i grupe VRP. Za pravilnu interpretaciju ključna je primena većeg broja dijagnostičkih testova i njihova korelacija sa kliničkim i laboratorijskim podacima. Fungal-PCR je dijagnostički test visoke senzitivnosti i specifičnosti i u procesu je standardizacije u više evropskih centara. Njegova evaluacija vrši se istovremenom analizom uzoraka tkiva/BAL-a različitim metodama (citologija, izolacija gljiva, GM/MN) u korelaciji sa serumskim biomarkerima (GM/MN/BDG/At). Za VRP, IGI su od vitalnog značaja, jer nedijagnostikovane ili kasno dijagnostikovane uzrokuju smrtnost do 50% (IK) i do 90% (IA). Pravilna primena i kombinovanje klasičnih, imunoloških i molekularnih metoda ima za cilj ranu, visokospecijalizovanu dijagnozu IGI sa nivoom dokaza “verovatna” ili “dokazana”. Saradnja lekara različitih specijalnosti i novi pristup u dijagnozi ključni su za smanjenje smrtnosti od IGI.

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

ISPITIVANJE OSETLJIVOSTI GLJIVA NA ANTIMIKOTIKE – ZNAČAJ I NOVINE U OTKRIVANJU REZISTENCIJE

S. Mitrović

Testovi za ispitivanje osetljivosti gljiva na različite svrhe. Pored određivanja antifungalne aktivnosti novootkrivenih lekova, fenotipizacije

izolovanih sojeva gljiva gde se stepen osetljivosti koristi kao epidemiološki marker, posebno značajno kod izazivača intrahospitalnih infekcija, antimikogram pre svega ima ulogu u izboru optimalne terapije gljivičnih infekcija, tj. za predviđanje terapijskog ishoda mikoza. Interes i potreba za izvođenjem antimikograma raste sa sve većom učestalošću mikoza, posebno najtežih invazivnih, što karakteriše epidemiološku situaciju sadašnje ere stalnog porasta broja imunosuprimiranih osoba posebno podložnih za nastanak ovih infekcija. Ovaj stalni trend porasta morbiditeta i mortaliteta gljivičnih infekcija, posebno dubokih tkiva i organa, utiče i na potrebu stalnog iznalaženja i uvođenja novih klasa i generacija antimikotika. Sa druge strane, novi izazivači mikoza iz grupe kvasnica i plesni, se često karakterišu smanjenom osetljivošću na antimikotike (primarnom rezistencijom). Najveći problem, ipak, predstavlja sekundarna rezistencija gljiva na antimikotike koja se javlja tokom primene antimikotika u profilaktičke ili terapijske svrhe. Ovo predstavlja oblik adaptacije gljiva, a obaveza lekara je da te promene, u datim situacijama i na vreme prepozna i pravilno reaguje.

Zbog toga je praćenje osetljivosti izolovanih sojeva gljiva na antimikotike in vitro značajan deo aktivnosti mikologa u postupku laboratorijske dijagnostike mikoza, posebno invazivne kandidijaze i invazivne aspergiloze. Rezistencija gljiva na antimikotike bila je sporadična pojava, ali danas poprima epidemijske razmere. Najbolji primer je flukonazol kod osoba sa AIDS-om koji su profilaktički primali ovaj antimikotik. Saznanja o rezistenciji gljiva danas su proširena i utvrđivanjem odgovornih gena karakterističnih za rezistentne mutante. Brižljivo praćenje korelacije rezultata antimikograma (in vitro) sa kliničkim (in vivo) rezultatima ishoda lečenih infekcija, nameće i stalan rad na unapređenju i standardizaciji ovih testova. Pored makro i mikrodilucionih testova, E-testa, disk-difuzionog i kolorimetrijskih testova, koji su standardizovani određenim protokolima, a sve češće i komercijalno dostupni, danas postoji mogućnost da se rezistencija na određeni antimikotik dokazuje i primenom molekularnih tehnika detekcijom karakterističnih gena rezistencije.

Univerzitetska dečja klinika, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

„PRE-EMPTIVE“ TERAPIJSKI PRISTUP KOD INVAZIVNE ASPERGILOZE DECE SA MALIGNIM OBOLJENJIMA

D. Janić

Antigljivična terapija invazivne aspergiloze (IA) dece sa malignim oboljenjima zasniva se na četiri strategije koje čine neprekidan niz, od profilakse (primena antimikotika/AM kod visok rizičnih grupa bez znakova oboljenja), preko empirijske terapije (primena AM kod neutropeničnih pacijenata sa perzistentnom groznicom koja ne reaguje na lečenje antibioticima širokog spektra), rane terapije (eng. pre-emptive therapy; primena AM kod bolesnika koji imaju pozitivne rane laboratorijske bipomarkere koji ukazuju na „verovatnu“ IA) do specifične terapije (primena AM kod potvrđene infekcije). Precizna dijagnoza invazivnih gljivičnih infekcija (IGI) u ranom stadijumu, kod pedijatrijskih pacijenata od ključnog je značaja za ishod IGI, ali za sada ne postoji idealna strategija. Najčešće se pribegava dijagnostičkim i terapijskim strategijama koje se upotrebljavaju kod odraslih, a to su različite kombinacije seroloških testova za dokazivanje galaktomanana/GM, manana/MN, B-D glukana/BDG i molekularnih testova (lančana reakcija polimeraze/PCR i hibridizacija DNK gljiva), kao i savremenih metoda radiološke dijagnostike (višeslojna kompjuterizovana tomografija). Značaj ovih testova u ranoj dijagnozi

povećava se ako se primene u dobro odabranoj populaciji bolesnika sa veoma visokim rizikom od nastanka IGI. Na osnovu kombinacije termina «anti-fungal», «pre-emptive» i «child» može se doći do studija koje se bave ranim terapijskim pristupima u lečenju IGI kod imunokompromitovanih pedijatrijskih onkoloških pacijenata. Danas se one zasnivaju uglavnom na praćenju GM, i to jednom do dva puta nedeljno u kombinaciji sa Apercillus-PCR da bi se utvrdila senzitivnost i specifičnost PCR u dijagnozi IA, kao i evaluaciji vrednost novih dijagnostičkih testova, prevashodno baziranih na određivanju ranih laboratorijskih biomarkera (solubilni Ag gljiva i/ili metaboliti). Izbor optimalne terapijske strategije u lečenju IGI kod dece sa malignim oboljenjima zavisi od iskustava i mogućnosti centra. Ukoliko je dostupna savremena mikološka laboratorija i primena metoda detekcije GM/MN/BDG i DNK gljiva (PCR), kao i savremena radiološka dijagnostika, optimalan je rani (pre-emptive) terapijski pristup. Nasuprot tome, centrima sa ograničenim mogućnostima i iskustvom preporučuje se pridržavanje empirijskog pristupa u primeni AM.

Klinika za hematologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

INVAZIVNE GLJIVIČNE INFEKCIJE KOD HEMATOONKOLOŠKIH PACIJENATA – SAVREMENI PRISTUP

A. Vidović

Invazivne gljivične infekcije (IGI), a pre svega invazivna aspergiloza (IA) i invazivna kandidijaza (IK) najčešći su uzrok mortaliteta kod hematoloških bolesnika, pre krvarenja ili refraktarnosti osnovne bolesti. Najvažniji faktori rizika za razvoj IGI su: akutna leukemija, primena intenzivnih hemioterapijskih protokola, alogena transplantacija matičnih ćelija hemapoopoeze, jatrogena neutropenija (neutrofilni ispod $0,1 \times 10^9/l$ u trajanju dužem od 14 dana), implantacija centralnih venskih katetera, boravak u jedinicam intenzivne nege duže od 21 dan; primena antibiotika širokog spektra i dugotrajna primena kortikosteroida u dozi većoj od 30 mg/dnevno. Problem IGI je višestruk pre svega zbog: otežane dijagnostike; veoma visokog rizika hematoloških bolesnika ka razvoju IGI i neophodnost brze primene efikasnih antimikotika u cilju sprečavanja letaliteta. Dijagnostički problemi kod IGI su uslovljeni: nespecifičnošću kliničkih simptoma i znakova, retkom specifičnošću radioloških znakova (kompjuterizovana tomografija/CT je tehnika izbora), problemima u pravilnoj interpretaciji seroloških i molekularnih testova kao što su: Aspergillus-Ag (galaktomanan/GM), Candida-Ag (manan/MN), „panfungalni“-Ag (B-D-glukan/BDG), specifična antigljivična At ili „fungal“PCR. Nemogućnost

primene invazivnih dijagnostičkih procedura kod hematoloških bolesnika (npr. biopsija tkiva i sklonosti ka krvarenju i loš performans statusa bolesnika) otežavaju mogućnost definitivne dijagnoze IGI koja može da se postavi samo na osnovu dokazivanja gljiva u biološkom materijalu iz primarno sterilnih regija. Od savremenog pristupa IGI kod hematoloških bolesnika zavisi ishod bolesti, a on podrazumeva ranu dijagnozu na nivou „verovatna“ IA ili IK (uz postojanje kliničkih znakova IGI kao što su kašalj, promene na koži, sluznicama i slično). Pozitivni rani laboratorijski biomarkeri (npr. dva uzastopna pozitivna GM testa i promena na CT u smislu nodularnih promena na plućima i halo znaka) ukazuju na IA sa visokom verovatnoćom. Zbog visokog letaliteta hematoloških pacijenata od IGI, od izuzetne je važnosti pravovremeno započinjanje antigljivične terapije (empirijske, „preemptivne“ ili specifične). Terapiju treba započeti 72-96 h nakon primene AB širokog spektra i održavanja febrilnosti, a ukoliko se odlaže započinjanje antigljivične terapije višestruko se povećava mortaliteta od IGI. Savremena strategija lečenja IGI podrazumeva timski rad lakara kliničara, mikologa, infektologa, epidemiologa i kliničkih farmakologa.

Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

GLJIVIČNE INFEKCIJE PLUĆA KOD BOLESNIKA SA CISTIČNOM FIBROZOM

P. Minić

Spore gljiva, najčešće onih iz roda Aspergillus u velikom broju nalaze se u vazduhu. Udisanje ovih spora, kod osoba sa predispozicijom, može da dovede do nastanka plućne bolesti koja se obično ispoljava kao invazivna aspergiloza pluća ili alergijska bronhopulmonalna aspergiloza (ABPA). ABPA je bolest pluća koju karakteriše hipersenzitivni imunski odgovor, a javlja se uglavnom kod obolelih od astme i cistične fibroze (CF). Prevalencija je između 1-2% kod astme i 2-15% kod bolesnika sa CF. Bolest nastaje posle izlaganja sporama plesni, najčešće onih koje pripadaju vrsti Aspergillus fumigatus. Iako nije u

potpunosti razjašnjeno šta pokreće odgovor hipersenzitivnosti, izgleda da se polimorfizmi gena koji regulišu urođene i stečene imunske mehanizme, kao i mutacije gena za transmembranski regulator provodljivosti u CF (CFTR) mogu povezati sa razvojem ABPA. „Skretanje“ prema Th2 imunskom odgovoru, praćeno povećanim stvaranjem IgE antitela i aktivacijom efektorskih ćelija povezanim sa IgE-odgovorom, su jasna obeležja ABPA. Hronična inflamacija u ABPA dovodi na kraju do remodelovanja disajnih puteva i poremećaja njihove funkcije. Dijagnoza ABPA u CF se zasniva na pojavi znakova i

simptoma bolesti (blago povišena telesna temperatura, produktivni kašalj, bronhalna hiperreaktivnost, bol u grudima, vizing, hemoptizije i iskašljavanje braonkastih mukusnih čepova), laboratorijskom ispitivanju (povišenje koncentracije ukupnog IgE u serumu iznad 500IU/ml, pozitivna kožna reakcija rane preosetljivosti na *A. fumigatus* i/ili povišena specifična IgE ili IgG antitela na *A. fumigatus* dokazana ELISA testom ili precipitacijom) i radiološkim karakteristikama (centralne, cilindrične bronhiektazije

na CT-snimku pluća). Novi serološki testovi kojima se dokazuju antitela na rekombinantne antigene *A. fumigatus* (rAsp f4 i rAsp f 6), kao i povišenje koncentracije TARC (thymus and activation regulated chemokine), povećavaju dijagnostičku preciznost laboratorijskih analiza u ABPA. Lečenje se sastoji od primene glikokortikoida u cilju kontrole aktivnosti imunskog odgovora, kao i primeni antimikotika koji redukuju broj gljiva.

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

ALERGIJSKI INVAZIVNI GLJIVIČNI RINOSINUZITISI – NOVI ASPEKTI PATOGENEZE, DIJAGNOZE I TERAPIJE PSEUDOTUMORA HIPOFIZE – PRIKAZ PACIJENATA

S. Pekić, I. Pender

Alergijski fungalni sinuziti (AFS) su hronična oboljenja, primarno neinvazivnog karaktera. Hipersenzitivni imunski odgovor najčešće je pokrenut alergenima filamentoznih gljiva rodova: *Aspergillus*, *Penicillium*, *Cladosporium*, *Fusarium*, *Bipolaris*, *Curvularia* i *Alternaria*. AFS je klinički i imunološki analog alergijskoj bronhopulmonalnoj aspergilozi (ABPA), a nalaz gljiva u sinusnom eksudatu sličan je nalazu u bronhu kod ABPA. Pacijenti sa AFS su najčešće imunokompetentne osobe, atopične konstitucije, muškog pola, dok su najčešći simptomi AFS: glavobolja, osećaj punoće u paranazalnim sinusima i otežano disanje na nos. Klinički, sluznicu sinusa karakteriše hronično zapaljenje, a u patohistološkom nalazu Hematoksilin-Eozin (H&E) bojenjem se uočavaju alergijski mucin i brojni eozinofili. Specijalizovanim metodama bojenja gljiva, Grocott Metenamin Silver (GMS) ili Periodic Acid-Schiff (PAS), mikroskopski se mogu uočiti i hife gljiva, što pored izolacije gljiva na mikološkoj kulturi, predstavljaju najsigurniji dokaz AFS. Na kompjuterizovanoj tomografiji (CT) paranazalnih sinusa se može uočiti zona hiperatenuacije (pojačana senka u sinusima) ili u vidu opacifikacije sinusa – izraženija vizuelizacija kođtanog tkiva na CT-u. Značajan laboratorijski nalaz, koji visoko korelira sa AFS, su ukupna IgE ili specifična antigljivična IgE antitela koja mogu da se dokažu kožnim „prik“ testom ili u serumu. Tretman AFS često je hirurški, a nakon uklanjanja alergijskog mucina, terapija je medikamentozna: oralni i nazalni kortikosteroidi, imunoterapija i lokalna primena antimikotika kod dokazane gljivične etiologije. Tokom terapije značajno je praćenje ukupnog/specifičnog IgE, čija se koncentracija povećava sa razvojem AFS, a smanjuje u

stanju poboljšanja. Ipak, saznanja o patofiziološkim mehanizmima AFS su i dalje oskudna zbog čega predstavljaju fokus daljih istraživanja, sa ciljem da se definiše optimalan dijagnostički i terapijski pristup.

Prikazaćemo dijagnostički i kompleksan terapijski pristup kod imunokompetentnog pacijenta sa velikom selarnom i supraselarnom masom koji je operisan transfenoidalnim pristupom i čiji patohistološki nalaz je pokazao da se radilo o invazivnoj formi AGS. U alergijskom mucinu selarnog sadržaja identifikovana je gljivica *Schizophyllum commune* (*S. commune*).

PRIKAZ PACIJENTA: Imunokompetentni 44-godišnji muškarac sa simptomima nazalne kongestije, diplopija i glavobolje upućen je na vizuelizaciju sinusa i endokranijuma (CT, NMR). CT sinusa je pokazao pansinuzitis-svi paranazalni sinusi su bili ispunjeni gustim sadržajem, uz veliki ekspanzivni proces u selarnoj i supraselarnoj regiji. Hipofizna funkcija je bila uredna, izuzev hiperprolaktinemije (kompresija hipofiznog stalka). Pacijent je operisan transfenoidalnim pristupom radi dekompresije stalka i braon sadržaj konzistencije kikiriki butera je odstranjen iz sele. Radilo se o alergijskom eozinofilnom mucinu čije bojenje po Grokotu je pokazalo septirane gljivične hife, te dijagnozu alergijskog gljivičnog sinuzitisa. U alergijskom mucinu metodom genetskog sekvencioniranja identifikovana je gljivica *S. commune*. Tri meseca nakon transfenoidalne operacije pacijent nije bio izlečen, te je ponovo operisan i potom lečen sistemskim i lokalnim kortikosteroidima sa sistemskim antimikoticima (amfotericin B tri nedelje i itrakonazol dva meseca). Stanje pacijenta je klinički bilo bolje i kontrolni CT je pokazao remisiju osnovnog procesa.

ZAKLJUČAK: Prikazan je dobro dokumentovan slučaj uspešnog lečenja invazivnog recidivirajućeg alergijskog gljivičnog sinuzitisa uzrokovanog gljivicom *S. commune* kod imunokompetentnog pacijenta, kod koga je inflamacija dovela do erozije

sfenoidalne kosti i propagacije u selarnu regiju. Kod pacijenata sa čestim relapsima nakon hirurškom lečenja i erozije koštanih struktura, savetuje se sistemsko lečenje kortikosteroidima i antimikoticima.

Institut za epidemiologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

EPIDEMIOLOGIJA GLJIVIČNIH INFEKCIJA – ZNAČAJ EPIDEMIOLOŠKIH ISTRAŽIVANJA

S. Šipetić Grujučić

Tokom poslednje dve decenije incidencija invazivnih gljivičnih infekcija je u stalnom porastu. Zbog težine bolesti, ko-morbiditeta, otežane rane dijagnostike i ograničene efikasnosti terapije letalitet od invazivnih gljivičnih infekcija je izuzetno visok (25-60%). Najčešći izazivači invazivnih gljivičnih infekcija su kvasnice roda *Candida* i *Cryptococcus* i filamentozne gljive roda *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium* i *Penicillium*, kao i plesni iz grupe *Zygomycetes*. U cilju prevencije i suzbijanja gljivičnih infekcija neophodno je uvesti bolje dijagnostičke procedure, istražiti faktore koji doprinose nastajanju oboljenja, unaprediti profilaktičku terapiju i sprovesti aktivan i pasivan nadzor nad gljivičnim infekcijama, kao i nad pojavom rezistencije na antimikotike. Radi ostvarivanja navedenih ciljeva neophodna su epidemiološka istraživanja gljivičnih infekcija odnosno sprovođenje deskriptivnih, analitičkih i eksperimentalnih studija. U okviru deskriptivnih studija analizira se učestalost i distribucija gljivičnih oboljenja prema demografskim karakteristikama ispitanika, a sprovodi se i hronološka i topografska analiza, u cilju postavljanja hipoteze o uzročnim faktorima koji dovode do nastajanja bolesti ili neposredno utiču na njeno javljanje. Ove studije doprinose i boljoj organizaciji zdravstvene službe. Međutim, često su dobijeni podaci o incidenciji i

prevalenciji invazivnih gljivičnih infekcija netačni, jer se mnogim imunokompromitovanim licima, kao npr. osobama sa neutropenijom, daje antimikotična terapija bez prethodne verifikacije oboljenja, ili se dijagnoza gljivične infekcije postavlja tek na autopsiji. U okviru analitičkih studija (anamnestičkih, kohortnih i studija preseka) obično se testiraju hipoteze o mogućim faktorima koji doprinose nastajanju gljivičnih oboljenja. Tako, na primer opsežne opekotine, hematološki maligniteti, prolongirana neutropenija, transplantacija matičnih ćelija hematopoeze i solidnih organa, primena visokih doza kortikosteroida, kao i drugih immunosupresivnih lekova, povećavaju rizik za nastanak invazivnih gljivičnih infekcija. Prediktori rizika su i uzrast (osobe mlađe od jedne godine i starije od 65 godina), upotreba antibiotika širokog spektra, implantacija endogenih proteza, invazivne dijagnostičke i terapijske procedure (centralni venski kateter) i hospitalizacija (posebno boravak u jedinicama intenzivne nege). Intenzivno se sprovode i eksperimentalna istraživanja u cilju identifikacije najbolje terapijske strategije, jer je antimikotična terapija skupa, a neželjene reakcije mogu biti veoma ozbiljne. Poseban akcenat je stavljen i na ispitivanje vakcina protiv gljivičnih infekcija, ali ni jedna nije još u fazi kliničkog ispitivanja, niti je dostupna na tržištu.

MINI SIPOZIJUM

MORFOLOGIJA I MIOKARDNA ISHEMIJA: ŠTA SMO DO SADA NAUČILI?

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

OD BAZIČNIH DO KLINIČKIH ISTRAŽIVANJA

G. Teofilovski-Parapid

Ovaj kurs koncipiran je u želji da se ukaže na dve neraskidive veze – to su recipročne veze morfološke i funkcije i naizgled jednosmerne, ali u suštini, takođe, recipročne veze bazičnih i kliničkih istraživanja. Bazična istraživanja nikada ne mogu biti kompletna bez kliničkih, a ova, mada crpe ideje u rezultatima prvih, za uzvrat im daju podstrek za nove napore. Tako, na pr. pored dodsad poznatih i prihvaćenih uzroka nastanka ishemije miokarda, postoje i oni na čije nam postojanje stidljivo ukazuju neka bazična istraživanja. Tek sa razvojem sofisticiranih dijagnostičkih, kako neinvazivnih tako i invazivnih metoda, njihova proučavanja postaju moguća i u kliničkoj praksi. Jedan od tih entiteta koji poslednjih godina privlače pažnju istraživača u bazičnim naukama tako i kliničara je i pojava miokardnih mostova (MMova). Za većinu doktora je nedovoljno poznata pojava i to ne zbog njihove manjkave medicinske edukacije već zbog razlike u tumačenjima funkcionalnog značaja ove pojave u vremenu kada su je oni sticali i danas. Čak i danas sa poplavom istraživanja na tu temu postoje nedoumice i kontroverze, ali je ipak sve više saopštenja koja govore u prilog njihove uloge u razvoju ishemije miokarda.

Čovek pripada onim primatima čije koronarne arterije i njihove grane najvećim delom imaju subepikardijalni tok. Čoveku je u tom pogledu slična gorila, pa čak i neki majmuni na nižoj evolutivnoj lestvici poput majmuna Starog sveta (*Cercopithecus*). Iako su već Reyman (1737) i kasnije Tandler (1913) skrenuli pažnju da koronarne arterije čoveka u tom subepikardijalnom toku mogu da privremeno urone u miokard komora da bi posle kraćeg intramuralnog puta izronile i vratile u subepikardium, sve do Geiringer (1951) nije postojalo interesovanje za ovaj fenomen. On je na obdukcijama otkrio njihovu visoku incidencu, a i predložio je njihovu protektivnu ulogu u razvoju ateroskleroze. Kako to biva u nauci, i jedno i drugo su bili negirani od strane drugog patologa Edwardsa i sar. (1956). Duga je lista sledbenika obojice tako da su dobijeni rezultati kontradiktorni ali zato intrigantni.

Ova pojava se u literaturi različito opisuje, jer su se jedni fokusirali na koronarni sud i nazvali ga ponirućim ("submersing" – Tandler), muralnim (Geiringer), intramuralnim (Edwards i sar.), intraparijetalnim ("intraparietal" – Morales i sar., 1980) i nedavno tunelskim ("tunneled" - Bonvini i sar., 2008). Drugi su se fokusirali na miokard komora i njegova vlakna koja prelaze preko dela koronarnog suda koji privremeno ponire i nazvali ih miokardni most (MM) i miokardne petlje (Polaček, 1961; Hadžiselimović, 1974; Pinot, 1981).

U našim ranim istraživanjima MMova smo našli kod majmuna – *Cercopithecus sabeus* (Teofilovski-Parapid i sar, 1988; 1992) i *Macaca fascicularis* (Teofilovski i sar., 1994), a drugi su ih identifikovali i na srcima pasa (Dokocil, 1955; Lowman i Bloor, 1962, Polaček i Zechmeister, 1968 ; Amaral i Bombonato, 1996), svinje (Von Berg, 1963; Bombonato i sar., 1994), ovce i koze (Polaček; Polaček i Zechmeister, 1968), kamile (Bezerra, 1985) i drugih sisara.

Jedno je nesumnjivo, a to je da su MMovi kongenitalna pojava (Šećerov-Zečević i sar., 2008), nekad smatrana kongenitalnom varijacijom, a danas sve češće kongenitalnom anomalijom. Dok se ranije samo sporadično spominjala njihova moguća involviranost u razvoj ishemije miokarda i iznenadne smrti (Endo i sar., 1978; Ishimori i sar, 1979; Noble, 1976; Rossi i sar., 1980; Kramer i sar., 1982; Ciampricotti i El Gamal, 1988) danas, sa naglim razvojem tehnologije i mogućnošću da se *in vivo* vizueliziraju ta pretpostavka je sve češća pa se dovode i u vezu nastanka akutnog koronarnog sindroma (Mazzu i sar., 1995; Baldassarre i sar., 1996; Akdemir i sar., 2002; Gowda i sar., 2003; Zeina i sar., 2008). Poremećaji ritma se takođe dovode u vezu sa njihovim postojanjem (Den Dulk i sar., 1983; Kracoff i sar., 1987; Feld i sar., 1991). Takođe, česta su saopštenja o prisustvu MMova na srcima mladih osoba iznenada preminulim u trenutku izloženosti izuzetnom naporu, čiji su koronarni sudovi na obdukcijama bili bez znakova ateroskleroze. Ipak tačan mehanizam kojim

MMovi dovode do miokardne ishemije još uvek nije poznat (Bestetti i sar., 1991; Tio i sar., 1997; Cutler i Wallace, 1997; Cheng, 1997).

Još uvek se traga za optimalnim terapijskim tretmanom MMova kod simptomatskih pacijenata (Mohlenkamp i sar. 2002; Alegria i sar., 2005; Qian i sar., 2007). Nesumnjivo je da on najpre mora biti medikamentozni (β -blokatori i blokatori Ca-kanala zbog svog negativnog inotropnog dejstva) (Zeina i sar., 2008). Pominje se i stent kao moguće terapijsko sredstvo kod pacijenata refraktornih na medikamentoznu terapiju (Stables i sar., 1995; Klues i sar., 1997; Haager i sar., 2000; Liu i sar., 2004; Wang i sar., 2005), ali se kod ove procedure opisuje i visoki rizik perforacije u toku angioplastike (Broderick i sar.,

1996; Liu i sar., 2004) i visoki procenat restenoza (Wang i sar., 2005; Rondan i sar., 2007; Kunamneni i sar., 2008; Tandar i sar., 2008). Poslednja je opcija hirurška, tj. miotomija miokardnog mosta ili čak koronarni bypass kod onih sa teškim simptomima (angina, rekurentni infarkti miokarda) (De Winter i sar., 1998; Zeina i sar., 2008).

Obdukciona istraživanja na srcima čoveka koja smo kod nas i u dva vremena radili dala su oprečne rezultate. Malobrojna saopštenja drugih na našim prostorima nisu dovoljna da bi sagledali pravi značaj ove anatomske anomalije koronarnih arterija koja na prvom mestu predstavlja opasnost za mladu populaciju navodno zdravih ljudi.

Institut za patologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

MIOKARDNI MOSTOVI U NAŠOJ POPULACIJI – SLUČAJAN NALAZ NA OBDUKCIJI?

R. Janković

Miokardni most predstavlja urođenu pojavu na koronarnim arterijama, koja je definisana kao intramuralni segment glavne subendokardne koronarne arterije (ispod mišićnog mosta). Ova pojava je prvi put prepoznata na autopsiji 1737. godine. Saopštena učestalost pojave miokardnih mostova u humanoju populaciji kreće se u širokom dijapazonu od 5.4% (Edwards i sar., 1956) preko 34% (Loukas i sar., 2006), 39% (Nikolić i sar., 1995), 36-48% (Ishii i sar., 1986), 50% (Djavakhishvili i sar., 1958), 55% (Ballesteros i Ramirez, 2008), 58% (Lee i sar., 1972), sve do 78% (Bezerra i sar., 1987), pa čak i 86% (Polaček i Zechmeister, 1968). Kod nas je ona opisivana u rasponu od 4.7% -39% (Nikolić i sar., 1995; Teofilovski-Parapid i sar., 1999; Tomanović-Koković i sar., 2006). U većini dosadašnjih studija, miokardni mostovi su češće dijagnostikovani kod osoba muškog pola, a u poslednje vreme spominje se i njihova udruženost sa tipom koronarne cirkulacije (Acuna i sar., 2009; Loukas i sar., 2008; 2011).

Ciklična kompromitacija koronarne perfuzije u slučajevima sa miokardnim mostom može biti udružena sa degenerativnim promenama – intersticijskom fibrozom, infarktom, aritmijama, a nekad i naprasnom srčanom smrću.

Prva faza istraživanja je obuhvatala retrospektivnu analizu materijala rutinski prikupljenog na obdukcijama u Institutu za pataologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu u periodu od jula 2010. do juna 2011. godine. Svetlosnom mikroskopijom analiziran je

miokard koji je vaskularizovan od strane premošćenog dela krvnog suda (eksperimentalna grupa), kao i miokard vaskularizovan od strane krvnog suda bez miokardnog mosta (kontrolna grupa). Analizirani su preparati bojeni standardnom metodom (hematoksilin-eozin) i trihromnom metodom (Masson).

Istraživanja su pokazala izuzetno nisku incidencu nalaza miokardnog mosta na rutinskim obdukcijama u ispitivanom periodu. Miokardni most najčešće je bio lokalizovan na prednjoj silaznoj međukomornoj grani leve koronarne arterije (*r.interventricularis anterior*), što je u skladu sa rezultatima drugih istraživača. Aterosklerotske promene su bile izraženije u delu arterije pre miokardnog mosta, dok ponirući segment ne pokazuje aterosklerotske lezije. Tkivo miokarda iz područja koje vaskularizuje premošćeni krvni sud pokazuje degenerativne promene – izraženiju intersticijsku fibrozu u odnosu na druge delove miokarda.

Nakon ovako iscrpnih istraživanja na velikom uzorku, a imajući u vidu podatke iz literature, mišljenja smo da se pouzdani podaci o incidenci miokardnog mosta mogu dobiti samo na autopsijama i to u prospektivnoj studiji, jer se zbog rasprostranjenog mišljenja da je miokardni most samo varijacija, a ne anomalija veoma malog kliničkog značaja zbog najčešće asimptomatskog karaktera, ne posvećuje dovoljno pažnje pri analizi koronarnih arterija na rutinskim autopsijama.

DRUG-ELUTING STENT AND CORONARY THROMBOSIS - BIOLOGICAL MECHANISMS AND CLINICAL IMPLICATIONS

R. Virmani

Pivotal clinical trials demonstrated significant reduction in restenosis rates in drug-eluting stents (DES) as compared to bare metal stents (BMS), thus DES have become the standard of care for percutaneous treatment of coronary artery disease. However, the risk of late stent thrombosis after placement of DES continues to rise increasing up to 5 years whereas for BMS the incidence diminishes over time. While the mechanisms of LST are varied, we have shown that delayed arterial healing accompanied by poor endothelialization is the most important contributor to predict the crucial event. Moreover, we have reported, using preclinical models and human autopsies, several flaws of 1st generation DES such as hypersensitivity reaction to polymers, malapposition with excessive fibrin deposition, and late catch-up of neointima proliferation. These findings seen with the 1st generation DES are all related to the properties of the drug, polymer biocompatibility, pharmacokinetics of drug release, and the design of stent.

In attempts to overcome the defect of 1st generation DES, new various technologies which utilize thinner metal struts, more biocompatible polymer, biodegradable polymer, polymer-free microporous design or other deliberated technologies are being intensively developed. One of the goals of stent design is to minimize arterial injury at implant as it constitutes an important determinant of restenosis where platelet deposition, inflammation, and smooth

muscle cell proliferation all are influenced by the degree of initial injury. Thinner strut thickness has been shown to reduce the incidence of restenosis, decreased inflammation and rapid endothelial recovery. However, at the same time, uniform circumferential distribution of drug must be achieved since this may play a significant role in neointimal growth. The concept of replacing non-erodible polymers with erodible polymers appears to be gaining a favour. These erodible polymers, fully degrading overtime, leave behind a bare metal surface, which is less likely to induce inflammation and allow for full endothelialization. Not only the erodible drug-eluting metallic stents allow a complete return of endothelial function, but they may reduce the frequency of late stent thrombosis. In light of this, the polymer-free stents is more appealing, and the preclinical studies of those devices show promising results which will be applied to the clinical setting.

This lecture will summarize the problems with 1st generation DES from a histopathological perspective, reviewing the progress that has been made in developing newer DES which incorporate newer drug release and biocompatible polymers with the goal of eliminating the chances of polymer induced inflammation and simultaneously minimizing restenosis while improving long-term outcome by reducing risk for long-term inflammation and LST.

Klinika za kardiologiju KCS, Beograd

MIOKARDNI MOSTOVI U NAŠOJ POPULACIJI – REDAK NALAZ NA KORONARNIM ANGIOGRAFIJAMA?

S. Aleksandrić

Učestalost miokardnog mosta (MM) na koronarnim angiografijama (KA) znatno je niža od one na obdukcijama i kreće se od 0.5% do 16%. Danas ne postoje podaci o učestalosti i angiografskim karakteristikama miokardnih mostova (MMova) na KA u našoj populaciji. Tipičan angiografski nalaz MMova jeste sistolna kompresija intramiokardnog segmenta epikardijalne koronarne arterije sa suženjem njenog lumena koja nestaje tokom diastole („milking effect“). Ova istraživanja započeta su sa ciljem da se utvrdi

učestalost i angiografske karakteristike MMova na KA u našoj populaciji, kao i demografske i kliničke karakteristike bolesnika sa ovom kongenitalnom anomalijom koronarnih arterija.

Retrospektivna istraživanja su obavljena u periodu jul 2010-jun 2011. godine na KA 4510 konsekutivnih bolesnika oba pola koji su bili podvrgnuti ovoj invazivnoj dijagnostičkoj metodi zbog prisutne ishemijske miokarda ili sumnje na koronarnu arterijsku bolest (KAB). Bolesnicima sa otkrivenim

MM je analizirano prisustvo/odsustvo kliničkih simptoma definisanih kao: a) stabilna angina, b) nestabilna angina, c) Q ili non-Q infarkt prednjeg zida leve komore, d) nespecifični simptomi (palpitacije, malaksalost) i e) poremećaji srčanog ritma.

Postojanje MM je otkriveno kod 42 bolesnika (0.93%) – 33 osobe muškog pola (78.57%) i 9 osoba ženskog pola (21.43%), prosečne starosti 55 godina \pm 11 SD. Kod svih bolesnika postojao je jedan MM i to isključivo na medijalnom segmentu prednje descendentne koronarne arterije (LAD ili *r.interventric aularis anterior*). Dvanaest bolesnika (28.57%) imalo je izolovan MM bez pridružene KAB, 18 bolesnika (42.86%) imalo je jednosudovnu bolest, 10 bolesnika (23.81%) dvosudovnu, dok su 2 bolesnika (4.76%) imala trosudovnu koronarnu bolest. Miokardni mostovi bili su najzastupljeniji kod desnog tipa dominacije koronarne arterijske šeme - 29 bolesnika (69%). Levi tip dominacije imalo je 11 bolesnika (26.2%), a kodominatnost je bila prisutna kod samo 3 bolesnika sa MM (4.8%).

Hipertenziju je imalo 29 bolesnika (69%), dijabetes 9 (21.43%) i hiperlipoproteinemiju 25

(59.52%). Bilo je 29 pušača (69%), a hereditet je bio prisutan kod njih 20 (47.62%).

Stabilnu anginu pectoris (AP) imalo je 17 bolesnika (40.48%), nestabilnu AP 3 bolesnika (7.14%), nespecifične simptome (malaksalost, palpitacije) 6 bolesnika (14.29%) i supraventrikularne aritmije 2 bolesnika (4.76%). Kliničku istoriju preležanog akutnog infarkta miokarda (IM) anteriorne lokalizacije sa ST elevacijom imalo je 11 bolesnika (26.19%), ne-anteriorni IM 12 bolesnika (28.57%) i IM anteriorne lokalizacije bez ST elevacije preležala su 3 bolesnika (7.14%). Idiopatsku dilatativnu kardiomiopatiju je imao 1 bolesnik.

Incidenca MMova (0.93%), mada ustanovljena u ispitivanom uzorku impozantne veličine (4510 KA) i u skladu sa nekim podacima u literaturi, mora biti proverena i prospektivnom studijom. Osim toga, samo prospektivna istraživanja mogu, primenom savremenih dijagnostičkih metoda, da utvrde povezanost kliničkih simptoma, objektivnih znakova ishemijske i angiografskih parametara dobijenih kvantitativnom KA kod bolesnika sa MM kao izolovanom anomalijom koronarnih arterija.

Klinika za kardiologiju KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

SAVREMENA HEMODINAMSKA ISPITIVANJA – KARDIOPULMONARNI TEST FIZIČKIM OPTEREĆENJEM (CPET)

I. Nedeljković

Test fizičkim opterećenjem se najčešće koristi za otkrivanje ishemijske bolesti srca, kao i za ispitivanje simptoma u naporu, srčane frekvence i krvnog pritiska, i procenu aerobnog kapaciteta. Dodatne važne kliničke informacije mogu se dobiti direktnim merenjem razmene respiratornih gasova tokom testa, što se određuje tokom kardiopulmonalnog testa fizičkim opterećenjem - ergospirometrije (CPET).

Primarna uloga pulmonalnog i kardiovaskularnog sistema jeste razmena gasova, obezbeđujući kiseonik i druge izvore energije radnoj muskulaturi i uklanjajući ugljen dioksid i druge metabolite.

Srce, pluća, pulmonalna i sistemska cirkulacija stvaraju krug za razmenu respiratornih gasova između okoline celija. U uslovima ravnoteže, potrošnja kiseonika prema jedinici vremena ($V \cdot O_2$) i ugljen dioksid ($V \cdot CO_2$) merenjem preko maske na licu su ekvivalent potrošnje kiseonika i proizvodnje ugljen dioksida u ćelijama. Mnoge laboratorije koriste ramp protokol na pokretnoj traci i/ili biciklometru, radi sprovođenja CPET tokom 8 i 12 min. Kraće trajanje testa može da proizvede nelinearni odnos $V \cdot O_2$ i postignuto opterećenje, dok je trajanje testa duže od 12

min može da dovede do prekida CPET zbog zamora mišića. Ramp protokol predstavlja neprekidni porast opterećenja tokom vremena ili nagiba i brzine pokretne trake svakih 15s.

Kao važna prognostička komponenta CPET je mogućnost kvantifikovanja postignutog opterećenja, takođe, poznato kao funkcionalni kapacitet. Metabolički ekvivalenti (MET) služe za kvantifikovanje postignutog rada tokom različitih nivoa CPET. Jedan MET odgovara potrošnji kiseonika zdravog čoveka u mirovanju težine 70 kg od 3.5 mL/kg/min. Na primer, jednostavni kućni poslovi i lagane fizičke aktivnosti zahtevaju potrošnju energije od 1.5 to 4 METa, a teški poslovi i sportske aktivnosti zahtevaju 5 to 15 METa.

ANAEROBNI PRAG. Kada metaboličke potrebe prevazilaze snabdevanje kiseonikom snabdevanje kiseonikom radne muskulature, aktivira se anaerobni metabolizam (anaerobni prag -AT). AT dešava najčešće između 47% i 64% $V \cdot O_{2max}$ kod zdravih neutreniranih osoba a u većem % $V \cdot O_{2max}$ kod profesionalnih sportista. U svrhu propisivanja adekvatne fizičke aktivnosti ili rehabilitacije poznavanje srčane frekvence na kojoj se dešava AT je

veoma važno. AT Utiče na dnevne aktivnosti i može da se poboljša treniranjem ili pogorša sedentarnim načinom života. Takođe, AT ispod 11 mL/ kg /min i/ili ishemijska u EKG-u takođe predstavljaju prediktore loše prognoze u preoperativnoj proceni kod starijih bolesnika koji su planirani za velike hirurške intervencije.

ODNOS RESPIRATORNE RAZMENE GASOVA (RER) je sličan ali nije identičan respiratornom kvocijentu i definiše se kao odnos $V \cdot CO_2$ i $V \cdot O_2$: $RER = V \cdot CO_2 / V \cdot O_2$. Pošto je RER direktno proporcionalan akumulaciji laktata, može se koristiti kao objektivna mera za kvantifikovanje postignutog napora. RER manji od 1.0 ukazuje na submaksimalni napor, 1.0 to 1.1 ukazuje na dobro postignuto opterećenje, 1.1 do 1.2 pokazuje dobro postignuto opterećenje tačnije da je urađen maksimalni test, a vrednosti preko 1.2 indikuju odličnu postignuto opterećenje. Izuzeci ovog pravila jesu bolesnici sa neuromuskularnim ograničenjima kao i ishemijska miokarda, značajni ventilatorni poremećaji, loša saradnja sa bolesnikom, ili pojava drugih indikacija za prevremeni prekid testa.

Vršna potrošnja kiseonika PEAK $V \cdot O_2$ je najviša vrednost $V \cdot O_2$ postignuta za vreme CPET i obično se postiže blizu maksimalnog opterećenja. Ukoliko $V \cdot O_2$ kriva pokazuje plato, tačnije, nema daljeg porasta uprkos rastućem opterećenju, tada $PkV \cdot O_2$ može da se smatra maksimalnom potrošnjom $V \cdot O_2max$. $V \cdot O_2max$ je dobar parametar za procenu stanja fizičke kondicije ali i nesposobnosti. $PkV \cdot O_2$, $V \cdot O_2max$, i AT se izražavaju u odnosu po kg telesne težine u minuti radi lakšeg poređenja među testiranim osobama. Da bi se pretvorila $PkV \cdot O_2$ ili $V \cdot O_2max$ u METe, podeli se sa 3.5 mL/kg/min. $V \cdot O_2max$ se smanjuje sa godinama starosti, opadajući 8% do 10% tokom svake decije kod osoba koje nisu sportisti kao i za 5% tokom svake decenije kod sportista i osoba koje nastavljaju da treniraju naporno. U bilo kojoj starosnoj grupi, $V \cdot O_2max$ je 10% do 20% viša kod muškaraca nego kod žena, delimično zbog više vrednosti hemoglobina, veće mišićne mase, i većeg udarnog volumena kod muškaraca. Ove razlike u godinama i polu za $V \cdot O_2max$ moraju se uzeti u razmatranje

tokom interpretacije CPET. Kao rezultat, mereni $V \cdot O_2max$ će biti poređen sa predviđenim vrednostima koje su izračunate iz empirijskih formula prema polu, starosti i visini. $V \cdot O_2max$ se smatra sniženim kada je manji od 85% predviđenog.

ŠTA NAM GOVORE REZULTATI TESTA? Pored precizne procene maksimalnog aerobnog kapaciteta (to jest, poređenjem postignutih MET sa predviđenim), CPET je nezamenjiv u određivanju uzroka dispneje u naporu kao i u određivanju normalnog odgovora pulmonalnog i kardiovaskularnog sistema na fizičko opterećenje. Metabolički poremećaji se mogu desiti na raznom nivoima unutar lanca razmene gasova, od mitohondrija, preko transportnih sistema i razmene u samoj ventilaciji. Poznavanje mesta i stepena disfunkcije tokom CPET ima široku primenu u kliničkoj medicini. Na osnovu poremećaja razmene gasova CPET može da identifikuje bolesti pojedinih sistema. $PkV \cdot O_2$ manji od 85% vrednosti predviđenih prema starosti i polu smatra se sniženim, a normalnim kada je AT blizu 60% predviđene $PkV \cdot O_2$. Međutim, u klasifikaciji AT niži od 40% predviđenog $PkV \cdot O_2$ se smatra patološki sniženim i ukazuje na cirkulatornu insuficijenciju. Rezerva disanja (BR) niža od 30% ukazuje na ventilatorni poremećaj, posebno kada je udružena sa poremećajem saturacije kiseonikom.

Potencijalne indikacije za CPET

Preocena dispneje u naporu

Procena pre propisivanja fizičke aktivnosti

Direktna merenja vršne potrošnje kiseonika u

jednini vremena (funktionalni kapacitet)

Stratifikacija rizika i prognoza u srčanoj

insuficijenciji

Optimizacija pejsmejlera

Urođene srčane mane: određivanje potrebe za hirurškom korekcijom i odgovor na primenjenu terapiju

Procena radne sposobnosti; spremnost za određena zanimanja

Procena značajnosti valvularnih mana

Praćenje rezultata medikamentne i hirurške terapije

Université de Paris René Descartes, Paris, France

CARDIO HIGHLIGHTS OF 2011 AND WHERE ARE WE HEADED NOW?

N. Danchin

There are certainly very few fields in medicine where so considerable progress has been made in the past 30 years as has been the case for cardiology. The net result of improved prevention and patient management has been a continued reduction in

cardiovascular mortality during this period. Of note, it is not possible to single out one major breakthrough, but progress rather appears to result from multiple improvements in knowledge of the disease, drug

prevention and treatment, technology, and overall improved organisation of care.

Novelties of 2011 reflect this general trend and involve all fields of cardiology:

- The search for new antithrombotic agents, combining improved efficacy and greater safety has been rewarded by positive results that will radically change our approach of anticoagulant therapy. In patients with atrial fibrillation, apixaban, an anti Xa agent, has documented a reduction in both embolic and haemorrhagic events in the ARISTOTLE trial. These results follow those of RE-LY with the direct thrombin inhibitor dabigatran, and, together with those of the PLATO trial, a P2Y12 inhibitor antiplatelet agent that reduced ischaemic events and mortality in acute coronary syndromes, they show that there was still room for improvement in antithrombotic therapy.

- In coronary artery disease, the optimal duration of dual antiplatelet therapy after coronary stenting remains debated. Two recent trials, EXCELLENT and PRODIGY, compared a 6-month and a 12-month/ 24-month regimen of combined aspirin and clopidogrel therapy. Both concur to show a lack of superiority of the long-term protocol; in the PRODIGY trial, haemorrhagic events were twice as frequent in the

group who received dual antiplatelet therapy for 24 months. It is more than likely that the results of these trials will influence real world practice in the coming months.

- The STICH trial revisited the concept of mandatory revascularisation in patients with severe left ventricular dysfunction by comparing coronary artery bypass grafting with optimal medical therapy. Overall mortality was not significantly different between the two groups, thereby showing the remarkable progress of medical therapy in coronary artery disease.

- In patients with aortic stenosis, the PARTNER trial has confirmed that transcatheter valve implantation is not inferior to open-heart surgery, leading the way to extended indications for percutaneous techniques in valvular heart disease.

These are just a few of the main steps forward of the recent months. Much remains to be done, however, beginning with primary prevention (and in particular by endeavours to stop the epidemic of obesity and diabetes), onwards to finding new ways to completely stop the progression of coronary artery disease, repairing the failing heart and preventing sudden cardiac death.

INDEX AUTORA

A		Dragović Lukić G.	28
		Dudvarski-Ilić A.	49
Aćimović M.	43	Đ	
Aleksandrić S.	66	Đurić D.	11,13
Aleksić V.	53	Đurović B.	20
Alempijević T.	58	DŽ	
Andrae W.	51, 52	Džamić A.	44
Andrejević S.	25	Džamić Z.	36
Antonijević V.	31, 32, 33, 34, 35	H	
Arandelović S.	24	Hadži-Đokić J.	40
Arsić-Arsenijević V.	59	Heinle H.	11
B		Hrnčić D.	14
Bajčetić M.	15	J	
Baljozović B.	53	Jakovljević V.	11
Baščarević V.	21	Janić D.	60
Bogić M.	24	Janković R.	65
Bogosavljević V.	20	Jevtović Đ.	28, 29
Bolpačić J.	26	Jovanović B.	53
Bumbaširević V.	53	Jovanović I.	57
Ć		Jovanović T.	42
Ćetković-Milisavljević M.	18	Jovanović V.	21, 50
D		Jović M.	54
Danchin N.	68	Jovičić Ž.	24
Denović M.	31, 32, 33, 34, 35		
Diklić A.	31, 32, 33, 34, 35		
Dragičević D.	37		

K		P	
Kalezić N.	31, 32, 33, 34, 35, 52	Palibrk I.	54
Kažić M.	31, 32, 33, 34, 35	Pandurović M.	53
Korać M.	45	Paunović I.	31, 32, 33, 34, 35
Kotur-Stevuljević J.	48	Pavlović M.	37
Kravić-Stevović T.	15	Pekić S.	62
Krstić D.	13	Peđer I.	62
Krstić M.	57	Perić-Popadić A.	23
		Pešić Z.	53
L		Petakov M.	49
		Puškaš N.	16
Labudović-Borović M.	18		
Lađević N.	53	R	
Laušević M.	53		
Lazarević I.	53	Ranin J.	29
Lazić M.	41	Ranković V.	54
		Rašić-Marković A.	13
M		Rašković S.	23, 24
Maksimović Ž.	52	S	
Marušić G.	41		
Mazić N.	47	Sabljak V.	31, 32, 33, 34, 35
Mićić S.	42	Salemović D.	28
Mijić J.	53	Savić S.	55
Milenković B.	48	Schindler E.	51
Milosavljević T.	56, 57	Slijepčević N.	31, 32, 33, 34, 35
Minić P.	61	Sokić-Milutinović A.	56, 57
Mirčić A.	17	Stanojević M.	27
Mitrović S.	59	Stanojlović O.	12
		Stojanić R.	31, 32, 33, 34, 35
N			
		Š	
Naumović R.	38		
Nedeljković I.	67	Šašić I.	53
Nešić Z.	46	Šipetić-Grujičić S.	63
		Šćepanović D.	52
O			
		T	
Opavski N.	45		
		Tasić G.	21
		Taušanović K.	31, 32, 33, 34, 35

Teofilovski-Parapid G.	64	Ž	
Tulić C.	39		
		Živaljević V.	31, 32, 33, 34, 35
V			
		Z	
Vidović A.	61		
Virmani R.	66	Zorić G.	31, 32, 33, 34, 35
Vrućinić J.	53		
Vučović D.	52		
Vujadinović D.	53		
Vuksanović A.	40		

Uputstvo našim saradnicima

"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 skraćena. Imena pisana u tekstu rada moraju biti pisana izvorno.

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

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

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

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

Tekst rada (posebno citate i imena autora) treba povezati sa literaturom odgovarajućim brojevima (10, (10), ¹⁰, [10]). Na posebnoj listi 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 pložene na disketi u nekom od poznatih formata (bmp, jpg, gif i sl.) ili na sjajnom papiru i treba da su jasne i pogodne za izradu klišeja, a tabele da su pregledne. Broj im treba svesti na neophodnu meru. Na njihovoj poledini treba ispisati prezime i ime autora, naslov rada i njihov redni broj. U tekstu rada treba označiti mesto slike, crteža i tabele (bez ostavljanja praznog prostora), a na posebnoj listi treba ispisati i tekstove koji dolaze iznad ili ispod njih, na srpskom i na engleskom jeziku.

Rad treba dostaviti odštampan na papiru i snimljen na disketi.

Uz svaki rad ili dopis treba dostaviti tačnu adresu autora (kućna i ustanove sa brojem telefona) i e-mail adresu.

Rukopisi se ne vraćaju.

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK

Prof. dr Đorđe Radak

Instructions for our contributors

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

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

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

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

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

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

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

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

Articles written in English should have a summary in Serbian.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

The manuscripts will not be returned.

EDITOR-IN-CHIEF
Prof.dr Đorđe Radak

Glavni i odgovorni urednik:
Prof. dr ĐORĐE RADAČ

Urednik - editor:
Prof. dr ALEKSANDAR LJUBIĆ

Sekretar - Secretary:
Prof. dr ZVEZDANA KOJIĆ

Tehnički sekretar:
MILANKA ĆIRIĆ

Izdavač i vlasnik:
MEDICINSKI FAKULTET UNIVERZITETA U BEOGRADU

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

Realizacija:
"NEPEX", Beograd

Tiraž:
1000 primeraka