

TJMOČKI MEDICINSKI GLASNIK

YU ISSN 0350-2899

VOL. 36 (2011. GODINA)

ZAJEČAR

BROJ 2



TIMOČKI MEDICINSKI GLASNIK

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK

dr Emil Vlajić

POMOĆNICI GLAVNOG I ODGOVORNOG UREDNIKA

Mr sci med dr Željka Aleksić
dr Miljan Jović

ČLANOVI UREDNIŠTVA TMG

dr Marija Kržanović
dr Borislav Miletić
dr Tanja Janković

ČLANOVI UREĐIVAČKOG ODBORA

Dr sci med Slađana Anđelić
Doc dr Goran Bjelaković
Prof. dr Vidojko Đorđević
Prof. dr Slobodan Ilić
Doc dr Vladimir Jakovljević
Prof. dr Biljana Kocić
Prof. dr Zoran Krstić
Prof. dr Lazar Lepšanović
Prof. dr Branko Lović
Prof. dr Dragan Micić
Prof. dr Nebojša Paunković
Prof. dr Žarko Ranković
Asist. dr Bojana Stamenković
Mr sci med Vesna Živojinović

SEKRETAR

Verica Radenković

LEKTORI

Srpski jezik: Ljubiša Rajković, profesor
Engleski jezik: Nataša Stojanović, profesor

Časopis izlazi četiri puta godišnje.

Mišljenjem Republičkog sekretarijata za kulturu broj 413-982/76-02a od 5. novembra 1976. godine da je publikacija iz oblasti stručne literature, oslobađa se plaćanja poreza na promet.

VLASNIK I IZDAVAČ

Srpsko lekarsko društvo, podružnica Zaječar

ADRESA REDAKCIJE

Timočki medicinski glasnik
Zdravstveni centar Zaječar
Rasadnička bb
19000 Zaječar

ADRESA ELEKTRONSKE POŠTE (E-MAIL)

tmglasnik@gmail.com

WEB ADRESA

www.tmg.org.rs

TEKUĆI RAČUN

(Srpsko lekarsko društvo, podružnica Zaječar)
205-59982-77

ŠTAMPA

Kairos, Zaječar

TIRAŽ

500 primeraka

CIP – Katalogizacija u publikaciji
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

61

TIMOČKI medicinski glasnik / odgovorni urednik Nebojša Paunković; glavni urednik Emil Vlajić. – God 1, (1976) -
Zaječar : Podružnica Srpskog lekarskog društva u Zaječaru, 1976- (Zaječar : Kairos). – 30 cm
Dostupno i na <http://www.tmg.org.yu>. –
Tromesečno

ISSN 0350-2899 = Timočki medicinski glasnik
COBISS.SR-ID 5508610

SADRŽAJ

ORIGINALNI RADOVI

| | |
|--|----|
| <i>Vladan Simić, Emina Vujčić, Miloš Simić</i> STARENJE I PUŠENJE CIGARETA KAO FAKTORI SMANJENJA PLUĆNE FUNKCIJE..... | 73 |
| <i>Terezija Mošković</i> RAZLIKA U POJAVI KRVARENJA KAO SPOREDNOG EFEKTA U PRVOJ I DRUGOJ GODINI KONTINUIRANE KOMBINOVANE HORMONSKO SUPSTITUCIJE..... | 79 |
| <i>Dušan Živić, Zoran Vukašinović</i> KVALITET ŽIVOTA DECE POSLE ORTOPEDSKE INTERVENCIJE..... | 85 |

PREGLEDI LITERATURE

| | |
|---|-----|
| <i>Mihailo Bezmarević, Saša Micković, Vladan Lekovski, Darko Mirković, Nebojša Stanković, Bratislav Trifunović</i> AKUTNI PANKREATITIS: PROCENA TEŽINE I ISHODA..... | 93 |
| <i>Terezija Mošković</i> KLASIČNA HORMONSKA SUPSTITUCIONA TERAPIJA U MENOPAUIZI: INDIKACIJE I RIZICI..... | 103 |

PRIKAZ BOLESNIKA

| | |
|--|-----|
| <i>Saša Micković, Mihailo Bezmarević, Miroslav Mitrović, Darko Mirković, Marijan Novaković, Nebojša Stanković, Irena Nikolić-Micković, Biserka Vukomanović-Đurđević</i> HIRURŠKO LEČENJE IZOLOVANIH METASTAZA MELANOMA U SLEZINI..... | 115 |
| <i>Marko Maksimović, Mirjana Bogavac</i> SKRIVENA KONGENITALNA MALFORMACIJA UTERUSA I TRUDNOĆA..... | 120 |

ISTORIJA MEDICINE I ZDRAVSTVENE KULTURE

| | |
|---|-----|
| <i>Brana Dimitrijević</i> BORBA PROTIV VELIKIH BOGINJA U OBNOVLJENOJ SRBIJI..... | 126 |
|---|-----|

CONTENTS

ORIGINAL PAPERS

- Vladan Simić, Emina Vujčić, Miloš Simić*
AGING AND SMOKING CIGARETTES AS FACTORS FOR THE DECLINE OF
SPIROMETRIC VALUES 73
- Terezija Mošković*
BLEEDING AS A SIDE EFFECT IN THE FIRST VERSUS SECOND YEAR OF
CONTINUOUS COMBINED HORMONE REPLACEMENT THERAPY 79
- Dušan Živić, Zoran Vukašinović*
THE QUALITY OF LIFE OF CHILDREN AFTER ORTHOPEDIC INTERVENTION..... 85

REVIEW

- Mihailo Bezmarević, Saša Micković, Vladan Lekovski, Darko Mirković, Nebojša Stanković,
Bratislav Trifunović*
ACUTE PANCREATITIS: ASSESSMENT OF SEVERITY AND OUTCOME..... 93
- Terezija Mošković*
CLASSICAL HORMONE REPLACEMENT THERAPY IN MENOPAUSE:
INDICATIONS AND RISKS..... 103

CASE REPORT

- Saša Micković, Mihailo Bezmarević, Miroslav Mitrović, Darko Mirković, Marijan Novaković,
Nebojša Stanković, Irena Nikolić-Micković, Biserka Vukomanović-Đurđević*
SURGICAL TREATMENT OF ISOLATED METASTASIS OF MELANOMA
IN THE SPLEEN..... 115
- Marko Maksimović, Mirjana Bogavac*
HIDDEN CONGENITAL UTERUS MALFORMATION AND PREGNANCY..... 120

HISTORY OF MEDICINE AND HEALTH CULTURE

- Brana Dimitrijević*
FIGHT AGAINST VARIOLA MAJOR IN RENEWED SERBIA..... 126

UDK 616.24-008.64-053.9;
616.24-008.64:613.84

ISSN 0350-2899, 36(2011) br.2 p.73-78

STARENJE I PUŠENJE CIGARETA KAO FAKTORI SMANJENJA PLUĆNE FUNKCIJE

AGING AND SMOKING CIGARETTES AS FACTORS FOR THE DECLINE OF SPIROMETRIC VALUES

Vladan Simić (1), Emina Vujčić (1), Miloš Simić (2)

(1) PRIVATNA LEKARSKA PRAKSA, (2) OPŠTA BOLNICA JAGODINA

Sažetak: Spirometrija je jeftina, jednostavna i ponovljiva metoda, koja omogućava praćenje promena spirometrijskih vrednosti, pa samim tim i precizno kvantifikuje proces smanjenja plućne funkcije, bilo da je on posledica sporih prirodnih procesa starenja ili ubrzanih promena koje nastaju pod uticajem raznih štetnosti.

CILJ RADA: Primarni cilj istraživanja je bio da se utvrdi da li postoji prirodno smanjenje spirometrijskih parametara sa starenjem. Sekundarni cilj - da li pušenje cigareta ubrzava smanjenje spirometrijskih vrednosti. **ISPITANICI I METOD:** Ispitano je radnika 89, muškog pola, koji rade u pogonu "Guma i plastika" na poslovima pripreme materijala, izolovanja, markiranja i ispitivanja kablova. Plućna funkcija je ispitivana na vodenom spirometru. Za retrospektivno istraživanje je korišćen longitudinalni metod praćenja spirometrijskih rezultata. **REZULTATI:** Prosečno smanjenje spirometrijskih vrednosti za najmlađe ispitanike (26-35 godina starosti) bilo je 25,9 ml/godišnje za IVC i 29,9 ml/godišnje za FEV1, a za najstarije (preko 55 godina) 42,7 ml/godišnje za IVC i 48,6 ml/godišnje za FEV1. Nepušači su pokazali smanjenje od 22,6 ml/godišnje za IVC i 26,7 ml/godišnje za FEV1, a pušači 36,0 ml/godišnje za IVC i 46,7 ml/godišnje za FEV1. T testom je dokazana statistički visoko značajna razlika pri poređenju srednjih vrednosti smanjenja IVC ($p < 0,001$) i FEV1 ($p < 0,001$) između pušača i nepušača, dok se kod starosnih grupa statistički značajne razlike ne pojavljuju kod susednih već kod naizmeničnih starosnih intervala. **ZAKLJUČAK:** Kod ispitivanih radnika se plućna funkcija smanjivala sa starenjem. Uticaj duvanskog dima na opadanje spirometrijskih rezultata je znatan.

Ključne reči: smanjenje spirometrijskih vrednosti, FEV1, pušačka navika

Summary: Spirometry is a cheap, simple and repeatable method that follows even small changes in spirometric values thus precisely quantifying the decline of spirometric values, either as a result of a slow natural aging process or rapid changes influenced by various harmful substances.

THE AIM: The primary goal of the study was to establish the influence of aging on the natural decline of spirometric values. The secondary goal was to study the influence of smoking on spirometric decline. **METHOD:** 89 male workers of the Cable Factory were investigated. They worked in the part of the factory called "Rubber and Plastic" on jobs like preparing of materials, isolation, branding and checking cables. Pulmonary function was assessed by means of a "bell spirometer". For the retrospective study, longitudinal method of following spirometric results was used. **RESULTS:** Average decline of IVC and FEV1 in the youngest group of patients (26-35 years of age) was 25.9ml/year for IVC and 29.9ml/year for FEV1. The oldest group (over 55 years of age) showed a decline of 42.7ml/year for IVC and 48.6 for FEV1. Non-smokers showed a decline of 22.6ml/year for IVC and 26.7ml/year for FEV1, smokers 36.0ml/year for IVC and 46.7ml/year for FEV1. T test evidenced a statistically highly significant difference comparing the average values of decline in smokers and non-smokers IVC ($p < 0,001$) and FEV1 ($p < 0,001$). In other groups highly significant differences were not proved between neighbouring but between alternate age intervals. **CONCLUSIONS:** The age dependent decline of spirometric values does exist. The influence of tobacco smoking on the decline of spirometric values is significant.

Key words: spirometric values, decline, FEV1, smoking

UVOD

Sve ćelije ljudskog organizma, pa samim tim i pluća, podložne su prirodnom procesu starenja. Još

pre više od 50 godina Harman je promovisao teoriju slobodnih radikala kao faktora starenja ćelije. Ideja je bila da slobodni radikali znatno oštećuju ćelijske komponente. Ova ideja je tek posle 15

godina ozbiljno shvaćena sa otkrićem enzima superoksid-dizmutaze od strane Mek Korda i Fridovića 1969, a ozbiljna istraživanja o toj temi traju i danas. Više nije sporno da se u mitohondrijama stvaraju reaktivne kiseoničke supstance (ROS), ali je teško dokazivanje njihovog dejstva na samu ćeliju [1]. Kada dođe do poremećaja odnosa oksidanata i antioksidanata, pojavljuje se oksidativni stres. On dovodi ne samo do direktnih oštećenja već i do pokretanja molekularnih mehanizama za aktivaciju inflamacije u plućima. Takođe dolazi do poremećaja odnosa proteaza i anti-proteaza [2]. Danas je dosta dobro proučen uticaj neutrofilne i makrofagne elastaze na nastanak emfizema pluća. Pri smanjenju količine antielastaza, proteoliza dovodi do destrukcije tkiva i uvećanja dimenzija alveola i alveolarnih duktusa [3]. Nastaje gubitak elastičnog tkiva, što sigurno ima za posledicu veću kompresibilnost malih disajnih puteva i snižavanje spirometrijskih parametara. Sa starenjem dolazi i do promena u koštanoj osnovi i muskulaturi grudnog koša, do smanjenja elasticiteta respiratornog trakta s opadanjem plućnog retrakcionog pritiska i posledičnog smanjenja prolaznosti disajnih puteva [4].

Poznato je da su uticaj životne i radne sredine od presudnog značaja za brzinu i obim promena na plućima. Pušenje cigareta kao faktor rizika za mnoga plućna obolenja je sigurno najviše proučavano do sada. Zahvaljujući mnogim istraživanjima, danas se zna da je duvanski dim aerosol koji sadrži približno 17 vrsta hemijskih supstanci kao što su: amidi, imidi, laktami, karboksilne kiseline, laktoni, estri, aldehidi, ketoni, alkoholi, fenoli, etri i dr. [5]. Pluća imaju dobro razvijen lokalni sistem odbrane, koji se pruža počev od nosa do alveola i uključuje mnoge mehaničke, imunološke i humoralne faktore. Na sve odbrambene mehanizme duvanski dim ima svoj štetni uticaj. Poznata je patohistološka slika cilijarnog epitela pušača. To je epitel koji mestimično ima potpuno zbrisana područja sa cilijama, gde se nakuplja sekret sa inhalisanim česticama, sa otežanom mogućnošću njihovog transporta. Ispitivanjima je kod pušača dokazano skraćivanje cilija, kao i poremećaj njihovog motiliteta [6, 2]. Mnogi, ingestiranim česticama prepunjeni, makrofagi, uočavaju se kako na otvorima alveola tako i na račvama respiratornih bronhiola. Sa većim pušačkim stažom, pojavljuje se i veći broj ostalih ćelija odbrane počev od neutrofilnih leukocita i T limfocita koji infiltrišu zidove disajnih puteva. [7] Spirometrija je jeftina, jednostavna i ponovljiva metoda, koja omogućava praćenje promena spirometrijskih vrednosti, pa samim tim i precizno kvantifikuje proces propadanja plućne funkcije, bilo

da je on posledica sporih prirodnih procesa starenja ili ubrzanih promena koje nastaju pod uticajem raznih štetnosti.

CILJ RADA

Primarni cilj istraživanja je bio da se utvrdi da li postoji prirodno smanjenje spirometrijskih parametara sa starenjem. Sekundarni cilj - utvrditi da li pušenje cigareta ubrzava smanjenje spirometrijskih vrednosti..

ISPITANICI I METOD

Ispitano je 89 muškaraca koji rade u pogonu "Guma i plastika" na poslovima pripreme materijala, izolovanja, markiranja i ispitivanja kablova. Istraživanje je rađeno u periodu od 1975 do 1996. godine. Ispitivanje plućne funkcije je vršeno nakon kliničkog pregleda i najčešće u prepodnevnom časovima. Plućna funkcija je ispitivana na vodenim spirometrima "Spirojunior-Jaeger" i "Godardt". Prvo je beležena kriva sporog inspiratornog vitalnog kapaciteta (IVC), zatim je izvođen manevar forsiranog ekspirisanja, pri čemu je pri većoj brzini pokretanja kimografa meren forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV1). Za retrospektivno istraživanje je korišćen longitudinalni metod praćenja spirometrijskih rezultata. Posle spirometrijskih testiranja, za svakog pacijenta je izračunavana razlika u istom spirometrijskom testu i deljena sa brojem godina između dva spirometrijska testiranja. Dobijena vrednost nazvana je "godišnje smanjenje spirometrijskog rezultata", izražavana je u mililitrima i rađena je za IVC i FEV1. Izračunavana je aritmetička sredina i standardna devijacija, a poređenje aritmetičkih sredina je vršeno t-testom.

REZULTATI RADA

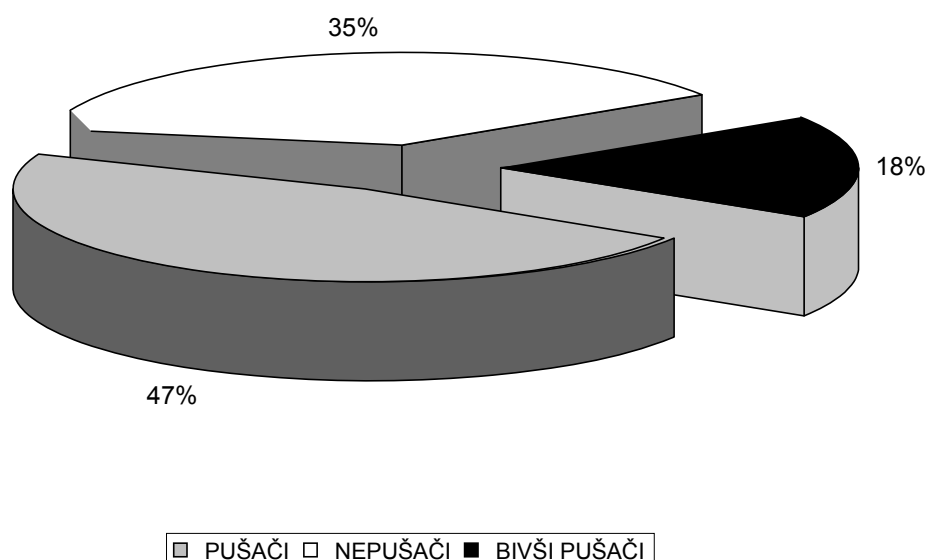
Tabela 1 pokazuje godišnje smanjenje spirometrijskih parametara ispitivane grupe izraženo u mililitrima, u poređenju pojedinih starosnih grupa. Starosne grupe su podeljene na četiri desetogodišnja intervala i to: N1 (26-35 godina), N2 (36-45 godina), N3 (46-55 godina) i N4 (preko 55 godina). Pri poređenju susednih starosnih grupa nije nađena statistički značajna razlika u smanjenju IVC i FEV1. One se javljaju tek pri upoređivanju naizmeničnih grupa i to: za vitalni kapacitet između prve i treće grupe ($p < 0,05$) i između druge i četvrte grupe ($p < 0,01$), dok se smanjenje FEV1 statistički značajno razlikuje između druge i četvrte starosne grupe ($p < 0,05$).

Tabela 1. GODIŠNJE SMANJENJE SPIROMETRIJSKIH PARAMETARA PREMA STAROSNIM GRUPAMA

| starosni intervali | N | IVC (mL) | FEV1 (mL) |
|--------------------|-------|-----------|-----------|
| | 89 | X±SD | X±SD |
| 26-35 godina | N1=25 | 25,9±15,7 | 29,9±20,9 |
| 36-45 godina | N2=38 | 27,9±17,6 | 35,1±21,6 |
| 46-55 godina | N3=15 | 37,8±19,3 | 40,5±19,3 |
| preko 55 godina | N4=11 | 42,7±18,6 | 48,7±21,9 |

X(iks bar)-srednja vrednost ; SD-standardna devijacija

Grafik 1: ZASTUPLJENOST PUŠENJA CIGARETA



Sledeće dve tabele i grafik su analiza uticaja pušenja cigareta na promene spirometrijskih rezultata. Grafik 1 pokazuje procentualnu zastupljenost ispitanika u odnosu na pušenje cigareta. Skoro polovina ispitanika daje pozitivan odgovor, dok nepušača ima 35%.

Tabela 3 je pokušaj da se prikaže opadanje spirometrijskih rezultata ispitivane grupe, u odnosu na intenzitet i dužinu pušenja cigareta. Izdvojene su

grupe prema broju popušanih cigareta dnevno (manje od 20; 20 i više), kao i prema dužini pušačkog staža (do 20 godina i 20 i više godina). Upoređivane su grupe sa manjom i većom količinom popušanih cigareta, kao i grupe sa većim i manjim pušačkim stažom, ali nije utvrđena statistički značajna razlika u smanjenju spirometrijskih vrednosti.

Tabela 2. GODIŠNJE SMANJENJE SPIROMETRIJSKIH VREDNOSTI U ODNOSU NA KONZUMIRANJE CIGARETA

| | Broj ispitanika | IVC (mL) | FEV1 (mL) |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|
| | 89 | X±SD | X±SD |
| Pušači | 42 | 36,0±16,6 | 46,7±19,4 |
| Nepušači | 31 | 22,6±14,0 | 26,7±19,2 |
| Bivši pušači | 16 | 33,8±24,3 | 28,1±19,6 |

X(iks bar)-srednja vrednost ; SD–standardna devijacija

Tabela 3. GODIŠNJE SMANJENJE SPIROMETRIJSKIH VREDNOSTI PREMA BROJU POPUŠENIH CIGARETA DNEVNO I BROJU GODINA PUŠAČKOG STAŽA

| | Broj ispitanika | IVC (mL) | FEV1 (mL) |
|----------------------|-----------------|-----------|-----------|
| | | X±SD | X±SD |
| manje od 20 cigareta | 11 | 35,7±19,2 | 45,7±15,0 |
| 20 i više cigareta | 31 | 36,1±15,8 | 47,1±20,9 |
| do 20 god. pušenja | 25 | 34,6±16,4 | 43,6±15,7 |
| 20 i više godina | 17 | 38,8±17,2 | 54,5±23,7 |

X(iks bar)-srednja vrednost ; NS- bez statističke značajnosti

DISKUSIJA

U svetu su rađene mnogobrojne velike studije o opadanju spirometrijskih rezultata. Cilj nekih studija je bio praćenje spirometrijskih rezultata u odnosu na proces starenja, a neke su se posebno bavile uticajem pojedinih štetnih materija. Studija Xua i saradnika, rađena u Holandiji, trajala je 24 godine i u njoj je obuhvaćeno 6148 ispitanika. Smanjenje FEV1 za ukupnu mušku populaciju iznosilo je 28,3-36,2 ml/god. [8]. Velika prospektivna studija rađena je u 6 gradova Amerike, u vezi sa uticajem opšteg zagađenja vazduha na respiratorni sistem, od 1974. do 1983. godine. Ispitanici su bili muškarci i žene, starosti 25 - 74 godine, a njihov broj je bio 8191. Ovaj longitudinalni model dao je rezultate smanjenja FEV1 od 12,9 ml/god. za osobu staru 25 godina, do 58,2 ml/god. za osobu staru 75 godina [9]. Analizom fremingemske grupe od 4391 ispitanika 2009. godine, utvrđeno je da prosečno smanjenje FEV1 zdravih nepušača muškaraca iznosi 19,6 ml/god (17,1-22,1 ml/god) [10].

Naši rezultati smanjenja spirometrijskih vrednosti kod nepušača nisu u potpunom skladu sa ovim objavljenim vrednostima. Vrednosti godišnjeg smanjenja FEV1 i IVC za nepušače i mlađe ispitanike su nešto veće, posebno u odnosu na fremingemsku grupu ispitanika, ali se mora uzeti u obzir i uticaj drugih faktora na smanjenje plućne funkcije, kao što su štetnosti radnog mesta, jer naši ispitanici nisu reprezentativan uzorak opšte populacije. Osim toga, kad je u pitanju starost, mi i nemamo

ispitanike mlađe od 26 godina. Očekivali smo da se statistički značajna razlika u smanjenima spirometrijskih vrednosti javi već među susednim starosnim intervalima, ali to se nije dogodilo. Ovakav rezultat se može tumačiti na više načina. Prvi način je pojava takozvanog "platoa" spirometrijskih vrednosti koji traje do 40. godine a zatim kreće značajnije smanjenje, što pominju mnoga svetska istraživanja [11,12]. Drugo objašnjenje je mali broj ispitanika u pojedinim dobnim grupama (što je verovatno i glavno ograničenje ove studije) jer poslednja grupa najstarijih ima svega 11 ispitanika. Zbog toga nije bilo moguće izdvojiti pušače i nepušače u pojedinim starosnim grupama. Pomenute, kao i druge, velike studije, pored prirodnog opadanja spirometrijskih rezultata, takođe analiziraju uticaj pušačke navike. Sva ova velika istraživanja uključuju epidemiološka, patohistološka, citomorfološka ispitivanja, kao i ispitivanja plućne funkcije. Za komparaciju rezultata našeg rada svakako su najznačajnija longitudinalna istraživanja, koja su precizno pratila smanjenje spirometrijskih vrednosti u odnosu na konzumiranje cigareta. Već pomenuto istraživanje Xua i saradnika dalo je vrednost prosečnog smanjenja FEV1 od 52,9 ml/god za pušače muškarce. Bivši pušači su dali vrednost smanjenja od 34,3 ml/god. [8]. Analiza fremingemske grupe ispitanika daje prosečnu vrednost smanjenja FEV1 pušača od 38,2 ml/god [10]. U odnosu na naše istraživanje, ovo su niže vrednosti, jer je naša vrednost za pušače 46,7 ml/god. ali je naša vrednost opadanja FEV1 kod bivših pušača znatno niža. Više vrednosti opadanja kod naših pušača imaju svoje objašnjenje kao i kod

starosnih grupa, jer ovde postoje štetnosti sa radnog mesta u vidu mnogih hemijskih supstanci.

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da je uticaj pušenja na godišnje smanjenje vrednosti spirometrijskih parametara znatan. Tabela 2 pokazuje da postoji, statistički gledano, visoko značajna razlika u godišnjem smanjenju IVC i FEV1 između pušača i nepušača. Nismo našli statistički značajna razliku u smanjenju spirometrijskih parametara kod pušača manjeg i većeg intenziteta pušenja cigareta, kao ni kod pušača sa stažom pušenja do 20 i preko 20 godina, što je verovatno posledica malih grupa i velikih standardnih devijacija. Rezultat opadanja FEV1 kod pušača koji puše više od 20 godina iznosi 54,50 ml/god., što je u skladu sa studijom Xua i saradnika od 52,9 ml/god. [7], ali ta vrednost je znatno niža od rezultata analize fremingemske grupe ispitanika 38,2 ml/god.[10]. Sva pomenuta, kao i druga velika, istraživanja uspevaju da ukažu na značaj prekida konzumiranja duvana kao i smanjenja količine konzumiranog duvana, ali su isto tako uglavnom jedinstvena u zaključku da jedino prekid konzumiranja duvana do 40 godina starosti daje statistički značajnu razliku u smanjenju opadanja spirometrijskih rezultata, dok kod veće starosti ona postoji, ali se ne može statistički dokazati. [13,14].

Što se tiče ispitivanja dejstva duvana na plućnu funkciju, moramo pomenuti još jednu teškoću sa kojom se tom prilikom srećemo. Mi, naime, sa visokim stepenom sigurnosti govorimo o kategoriji pušača i nepušača, često ne vodeći računa o tome da nepušači mogu biti pasivni pušači, što sigurno remeti rezultate istraživanja. Osim toga, na naše rezultate znatno utiču štetne supstance kojima su ispitanici izloženi na radnom mestu, jer pri proizvodnji kablova dolaze u dodir sa mnogim štetnim materijama kao što su: benzol i homolozi, vinil-hlorid, ugljen-monoksid, olovo, kadmijum-oksidi, bakar-oksidi, cink-oksidi, anilin. Istraživači Xu i Li su objavili studiju preseka rađenu kod stanovnika Pekinga. Oni su ispitali 1033 stanovnika, starosti od 40 do 69 godina. Svi su bili nepušači. Neki od njih su bili izloženi duvanskom dimu u kući i na poslu, a neki samo na jednom od ovih mesta. Autori su dokazali da su najniže vrednosti spirometrijskih rezultata izmerene upravo kod ispitanika prve grupe (dvostruko izloženi). Oni su pokazali da je smanjenje spirometrijskih rezultata srazmerno broju popušenih cigareta u njihovoj sredini [15].

Na kraju ovog poglavlja možda je interesantno pomenuti neka istraživanja koja govore o uticaju konzumiranja ribe i ribljeg ulja na antioksidativnu odbranu. Hsu i saradnici sa Tajvana su na zečevima

dokazali da veći unos ribljeg ulja i vitamina E povećava antioksidativnu odbranu [16]. Sharp i saradnici su istraživali odnos između spirometrijskih parametara pušača i konzumiranja ribe u ishrani u okviru "Honolulu Hart" programa. Na uzorku od 8 000 ljudi oni su utvrdili da pušači koji u ishrani imaju više ribe (konzumiraju je dvaput nedeljno i više), imaju i bolju plućnu funkciju. Ova zaštitna uloga je posebno uočljiva kod teških pušača [17].

ZAKLJUČAK

Kod naših ispitanika je zapaženo da se spirometrijski parametri (IVC i FEV1) smanjuju sa starenjem, naročito kod pušača. Precizno utvrđivanje ovog smanjenja plućne funkcije zahteva veliki broj ispitanika, uz analizu i svih drugih faktora koji na njega utiču.

LITERATURA

- Balaban RS, Nemoto S, Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell*. 2005 Feb 25;120(4):483-95.
- William MacNee, Pulmonary and Systemic Oxidant/Antioxidant Imbalance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Proceedings of the American Thoracic Society* 2005; 2:50-60
- Shapiro DS, et al. Neutrophil Elastase Contributes to Cigarette Smoke-Induced Emphysema in Mice. *American Journal of Pathology*. 2003;163:2329-2335.
- Nogase T, Fukishi Y, Teramoto S, et al. Mechanical interdependence in relation to age: effect of lung volume on airway resistance in rats. *J Appl Physiol*, 1994; 77(3): 1172-7
- Richter P, Pechacek T, Swahn M, and Wagman V. Reducing Levels of Toxic Chemicals in Cigarette Smoke: A New Healthy People 2010 Objective. *Public Health Rep*. 2008 Jan-Feb; 123(1): 30-38.
- Leopold PL, O'Mahony MJ, Lian XJ, Tilley AE, Harvey B-G, et al. Smoking Is Associated with Shortened Airway Cilia. *PLoS ONE*, 2009; 4(12): e8157. doi:10.1371/journal.pone.0008157
- Lapperre TS, et al. Relation between duration of smoking cessation and bronchial inflammation in COPD. *Thorax*. 2006 February; 61(2): 115-121.
- Xu X, Larid N, Dockery DV, et al. Age period and cohort effects on pulmonary function in a 24 year longitudinal study. *Am J Epidemiol*, 1995; 141(6): 556-566
- Ware JH, Dockery DW, Louis TA, et al. Longitudinal and cross-sectional estimates of pulmonary function decline in never smoking adults. *Am J Epidemiol*, 1990; 132(4): P 685-700
- Kohansal R, et al. The Natural History of Chronic Airflow Obstruction Revisited. An Analysis of the Framingham Offspring Cohort. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009; Vol 180. pp 3-10
- Ostrowski S., Bilan A. The natural history of respiratory system function. *Journal of physiology and pharmacology* 2004; 55(3): 95-100
- Lindberg A., Chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Prevalence, Incidence, Decline in Lung Function

- and Risk Factors. Umeå university medical dissertations, Umeå, 2004.
13. M.S. Simmons, J.E. Connett, M.A. Nides, P.G. Lindgren, E.C. Kleerup. Smoking reduction and the rate of decline in FEV1: results from the Lung Health Study. *Eur Respir J* 2005; 25: 1011–1017
 14. Omori H, Nonami Y, Morimoto Y. Effect of smoking on FEV1 decline in a cross-sectional and longitudinal study of a large cohort of Japanese males. *Respirology* 2005; 10(4): 464–469
 15. Xu X, Li B. Exposure response relationship between pasive smoking and odult pulmonary function. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995; 151(1): 41-6
 16. Hsu HC, Lee YT, Chen MF. Effects of fish oil and vitamin E on the antioxidant defense system in diet-induced hypercholesterolemic rabbits. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2001 Sep;66(2):99-108.
 17. Sharp DS, et al. Fish consumption may limit the damage of smoking on the lung. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994 Oct; 15(4): 983-7

Adresa autora:

Vladan Simić
Bosanska 11
35000 Jagodina
Telefon: (035) 230400

e-mail: pulmo@ptt.rs
drvladansimic@gmail.com

Rad primljen: 18.03.2011.
Rad prihvaćen: 09.05.2011.
Elektronska verzija objavljena: 21.10.2011.

UDK 618.173-085.357

ISSN 0350-2899, 36(2011) br.2 p.79-84

BLEEDING AS A SIDE EFFECT IN THE FIRST VERSUS SECOND YEAR OF CONTINUOUS COMBINED HORMONE REPLACEMENT THERAPY**RAZLIKA U POJAVI KRVARENJA KAO SPOREDNOG EFEKTA U PRVOJ I DRUGOJ GODINI KONTINUIRANE KOMBINOVANE HORMONSKE SUPSTITUCIJE***Terezija Mošković*

GYNECOLOGY AND OBSTETRIC OUTPATIENT CLINIC "MOŠKOVIĆ" BELGRADE, SERBIA

Summary: INTRODUCTION: Continuous combined hormone replacement therapy (HRT) has been introduced in an attempt to increase patients' compliance by eliminating withdrawal of bleeding which is one of the most significant and troublesome side effects of sequential HRT.

AIM: to analyse the onset, frequency and duration of bleeding during the first and second year in postmenopausal women receiving continuous estrogen-progestagen therapy.

METHODS: a prospective study of postmenopausal women who came to the clinic seeking help for menopausal symptoms. Patients received oral hormone replacement therapy: 1 tablet containing 2mg estradiol + 1mg norethisterone acetate daily in a continuous regime.

RESULTS: after 12 and 24 months of the therapy bleeding patterns were evaluated in 52 patients or 624 cycles and 50 patients or 600 cycles respectively. 73.1% patients had at least one bleeding episode during the first year of the therapy and 65.4% of them in the first 3 months of the therapy. In the second year 16 % of the patients had bleeding episodes or bleeding in 1.7% of cycles. In the first year of the therapy 73.4% bleeding episodes were irregular and 26.6% were cyclic. All bleeding episodes in the second year of the therapy were irregular and light. The average endometrial thickness before the therapy was 3.8 mm, after 12 months of the therapy it was 3.5 mm and after 24 months it was 3.2 mm.

CONCLUSION: continuous estrogen-progestagen therapy protects endometrium from proliferation thus the majority of women experienced amenorrhea. Even irregular bleeding episodes were mostly light and of short duration, but may be the reason for the discontinuation of the therapy. A long lasting therapy is much better tolerated and accepted.

Key words: Continuous combined estrogen-progestagen therapy, bleeding, postmenopause

Sažetak: UVOD. Estrogenska terapija efikasno sprečava i leči simptome menopauzalnog sindroma i prevenira osteoporozu. Da bi se sprečio razvoj hiperplazije i karcinoma endometrija, uvedeni su progestageni u terapiju. Pacijenti kojima je potrebna hormonska supstitucija u postmenopauzi, najčešće ne žele ponovno uspostavljanje cikličnih krvarenja koja su očekivana posledica sekvencijalnog režima hormonske supstitucije. Kontinuiranim režimom kombinovane hormonske supstitucije pokušavamo izbeći ciklička krvarenja i uvesti ženu u amenoreju zadržavajući pozitivan efekat terapije.

CILJ RADA je da se analizira pojava, cikličnost, obimnost i dužina trajanja krvarenja na kontinuiranom režimu kombinovane estrogensko-progestagenske terapije u prvoj godini u odnosu na drugu godinu terapije. Da se utvrdi da li je krvarenje kao neželjeni efekat kontinuirane kombinovane hormonske terapije razlog za prekid terapije.

METODE RADA je prospektivna studija u koju su uključene 84 postmenopauzalne žene koje su u periodu od januara 2005 do decembra 2007 tražile pomoć zbog menopauzalnih simptoma u Ginekološko akušerskoj ordinaciji "Mošković". Kompletan ginekološki pregled, uključujući vaginalni ultrazvuk, obavlja se pre terapije, nakon 12 i nakon 24 meseca. Svim pacijentima koji su prihvatili hormonsku supstituciju određena je ista terapija: jedna tableta dnevno koja sadrži 2 mg estradiola i 1 mg noretisteron acetata. Terapija se obavlja svakodnevno - kontinuirano, bez pauze. Traži se pismeno beleženje epizoda krvarenja po ciklusima terapije. Evaluacije željenog efekta i i sporednih efekata obavlja se nakon tri meseca, 12 meseci i 24 meseca.

REZULTATI. 84 postmenopauzalne žene stare 39-57 godina su uključeni u studiju. 54 (64.3 %) žene su bile u ranoj menopauzi, a 30 (35.7%) žena u kasnoj menopauzi. 24 (28.6%) žene su isključene iz studije: 10 žena zbog hipertrofije endometrija, i njima je nakon progestagenske terapije ili eksplorativne kiretaže savetovana

sekvencijalna terapija; jedna žena zbog tromboze dubokih vena u anamnezi; 13 žena nije pristalo na hormonsku supstituciju kao izbor za njihove tegobe. Terapiju je započelo 60 pacijenata. Zbog neželjenog krvarenja terapiju je prekinulo 5 (8.4%) pacijenata, a jedna pacijentkinja nakon 12 meseci nije došla na kontrolu. Ti pacijenti nisu uključeni u analizu podataka.

Nakon 12 meseci terapije režim krvarenja je analiziran kod 52 pacijenta ili ukupno 624 ciklusa. U prvoj godini terapije 38 (73.1%) pacijenata je imalo barem jednu epizodu krvarenja, a 34 (65.4%) je krvarilo u prva tri meseca. Procenat pacijenata kod kojih se javlja krvarenje opada sa dužinom primene terapije: 29 (55.8%) pacijenta je krvarilo u prvom ciklusu, 14 (26.9%) u trećem i 1 (1.9%) pacijent u dvanaestom ciklusu terapije. 73.4% od analiziranih epizoda krvarenja je bilo iregularno, a 26.6% ciklično. 60.9% epizoda krvarenja je trajalo 5 dana i manje. Samo je 11.8% epizoda krvarenja po količini bilo slično menstrualnom, a ostalo su bila oskudna ili spotting krvarenja.

U drugoj godini terapije analizirano je 50 pacijenata ili 600 ciklusa. Jedna pacijentkinja je prekinula terapiju zbog ortopedske operacije, a jedna iz straha od terapije. U drugoj godini terapije krvarenje se javilo kod 6 (16%) pacijenata i to kod 4 pacijenta u jednom ciklusu, a kod 2 pacijenta u dva ciklusa. Analiza ciklusa pokazuje da je ukupno u 10 (1.7%) ciklusa bilo krvarenja. U drugoj godini su sva krvarenja bila iregularna i oskudna ali je 60% epizoda krvarenja trajalo duže od 10 dana. U prvoj godini terapije je zbog krvarenja 8.4% pacijenata prekinulo terapiju, a u drugoj godini ni jedna pacijentkinja. Prosečna debljina endometrijuma na početku terapije je 3.8mm, nakon 12 meseci je 3.5mm, a nakon 24 meseca 3.2 mm.

ZAKLJUČAK. Na kombinovanoj kontinuiranoj supstitucionoj terapiji neželjeni efekti su krvarenja koja su najčešće oskudna i kratkotrajna i javljaju se uglavnom prvih nekoliko meseci. Ipak su kod 8.4% pacijenata razlog za napuštanje terapije u prvoj godini. Kada su pacijenti na terapiji duže od godine dana, veoma mali broj ima epizode krvarenja, a prihvatljivost terapije je daleko bolja. Važnu ulogu u prihvatanju krvarenja kao prolaznog simptoma koji je uzrokovan atrofijom endometrijuma ima dobra informisanost i podrška pacijenta od strane ginekologa.

Ključne reči: Kontinuirana kombinovana estrogensko-progestagenska terapija, krvarenje, postmenopauza

INTRODUCTION

Estrogen replacement therapy provides benefits to women with respect to menopausal symptoms [1,2], and prevention of osteoporosis. [3,4].

The addition of progestin to estrogen replacement therapy in cyclic or continuous regimens has been shown to significantly decrease the incidence of endometrial pathology [5,6]. Cyclic HRT regime results in reasonably predictable withdrawal of bleeding [7].

However many postmenopausal women reject to use HRT because of the continuation of regular menstrual bleeding with sequential combined regimens. In order to minimize this inconvenience, a continuous combined regime has been developed [8].

THE AIM

The aim of the study is to analyse the onset, frequency and duration of bleeding during the first and second year in postmenopausal women receiving continuous estrogen-progestagen therapy. The aim of the study is also to study the difference in bleeding pattern and acceptance of therapy between the first and second year of therapy

METHOD

An open prospective study was conducted in Gynecology and Obstetrics Outpatient Clinic "Moškovic" in Belgrade. Postmenopausal women who came to the G/Ob Clinic seeking help for menopausal symptoms from January 2005 to November 2007 were recruited for study. There were 84 postmenopausal women (last menstrual period more than 12 months earlier), with intact uterus and at least 12 months without any hormonal replacement therapy in this period. Some of them came for the first time to our clinic. Prior to initiating the therapy, general medical anamnesis, gynecological bimanual exam, colposcopy and PAP smear, vaginal ultrasound (vaginal probe 5.7Mhz) and breast ultrasound (linear probe 7Mhz) were performed. Patients were informed about the therapy: effects, risks and side effects and asked to complete written data about the onset and duration of bleeding for each therapy cycle. All women who were candidate for the therapy were given prescription for oral therapy of 1 tablet daily, containing 2mg estradiol + 1mg norethisterone acetate in a continuous regime. All patients were asked to come after 3 months for consultations and the revision of effects and side effects of the therapy. This is a policy of our G/Ob Clinic for any hormonal therapy. Endometrial thickens was

evaluated before the therapy and after 12 and 24 months of the therapy. After 12 months and after 24 months the patients come for regular check up and evaluation of the therapy as at the beginning of the therapy.

RESULTS

Symptomatic postmenopausal women who entered the study were 39-57 years old. 54 (64.3 %) of them had been in postmenopause for less than 5 years, and 30 (35.7%) of them had been in postmenopause for 5 and more years. From all women who were candidate for the therapy, 24 (28.6%) were excluded from the study. At the basic ultrasound exam we found out endometrial thickness 7 to 9 mm in 7 (8,8%) patients . They were given progestagen therapy and after bleeding they were suggested sequential replacement therapy. In 3 (3.6%) cases endometrial thickness was 14 -16 mm and D&C with histological examination of endometrium was performed. Nothing but endometrial hyperplasia was found. These patients were also suggested sequential replacement therapy. One patient was excluded due

to previous vein thrombosis. There were no patients with previous unopposed estrogen therapy, undiagnosed vaginal bleeding, uncontrolled hypertension or previous malignancy in this group. 13 (15.5%) patients were afraid of hormones and asked for some other more natural therapy. Of all patients who were candidates for the therapy 60 (71.4%) otherwise healthy patients started continuous combined estrogen progestagen therapy. Of all 60 patients who initiated the therapy, 5 patients (8.4%) got discontinued therapy due to irregular bleeding: 2 women after 1st cycle, 1 women after 2nd cycle, 2 women after 7th and 8th cycles. 3 patients did not come for a check up visit after twelve months.

After finishing the first year of the therapy, the total of 624 cycles or 52 women were analyzed.

During the first year of the therapy, 38 women (73.1%) had at least one bleeding episode, 34 (65.4%) of them had bleeding episodes in the first 3 months of the therapy. The percentage of women with bleeding episodes declined from 55.8% in 1st cycle to 40.4% in 2nd cycle, to 26.9% in 3rd cycle and 1.9% in 12th cycle (Table 1).

Table 1. Bleeding frequency

| Ordinal number of cycles in 1 st year | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|--|------|------|------|------|------|-----|------|------|-----|-----|-----|-----|
| No of women with bleeding | 29 | 21 | 14 | 9 | 8 | 5 | 6 | 7 | 5 | 2 | 3 | 1 |
| Percentage | 55.8 | 40.4 | 26.9 | 17.3 | 15.4 | 9.6 | 11.5 | 13.5 | 9.6 | 3.8 | 5.8 | 1.9 |

Table 2. Distribution of bleeding patterns according to the No of bleeding cycles(1st year)

| No of bleeding cycles | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|-----------------------|------|------|------|-----|-----|-----|-----|
| No of women | 17 | 6 | 8 | 3 | 2 | 1 | 1 |
| Percentage | 44.7 | 15.8 | 21.1 | 7.9 | 5.3 | 2.6 | 2.6 |

Table 3. Distribution according to the duration of bleeding- 1st year

| Duration of bleeding (days) | No of bleeding episodes | Percentage |
|-----------------------------|-------------------------|------------|
| 1 – 2 | 16 | 17.4 |
| 3 – 5 | 40 | 43.5 |
| 5 – 10 | 23 | 25.0 |
| > 10 | 13 | 14.1 |

28 (87.5%) patients who had been in postmenopause for less than 4 years had at least one bleeding episode. 12 (60%) patients who had been for more than 4 years in postmenopause had bleeding episodes. Bleeding episodes were more often in early postmenopause independently of the women's age.

Of all patients who experienced bleeding in the first year of the therapy 23 (60.5%) had bleeding episodes in one or two cycles and only 1 (2.6 %) had bleeding episodes in 7 cycles (Table 2).

Bleeding onset was found in 88 cycles (14.1%) in the first year of the therapy. In 73.4% of bleeding cycles in the first year of the therapy irregular bleeding was found and 26.6% were cyclic bleeding episodes.

In 62% of bleeding cycles there was one bleeding episode and in 22.0% of bleeding cycles there were two bleeding episodes.

60.9% of bleeding episodes lasted for less than 5 days and 14.1% of bleeding episodes lasted for more than 10 days (Table 3).

Only 11.8% of bleeding episodes were menstrual like bleeding and all the others were light and spotting.

After 24 months of the therapy, 50 patients or 600 cycles were analysed. In the second year of the therapy 1 patient discontinued the therapy after 17 months because of an orthopedic surgery, and 1 was afraid of therapy risks and discontinued the therapy after 14 months. They were not included in the second year analysis of bleeding pattern. Of all 60 patients who initiated the therapy, 50 or 83.3% finished the second year of the therapy.

Of all 50 patients who completed the second year of the therapy only 8 (16 %) had bleeding episodes: 6 patients in one cycle and 2 patients in 2 cycles.

Of all 600 cycles in the second year of the therapy bleeding onset was found in 10 or 1.7% of cycles.

In all bleeding cycles there was only one bleeding episode.

All bleeding episodes were very light, irregular and spotting.

4 (40.0%) bleeding episodes lasted for less than 5-10 days, and 6 (60.0%) episodes lasted for more than 10 days.

The average endometrial thickness before therapy was 3.8 mm and between 8-12 months of the therapy it was 3.5mm. The average endometrial thickness after 18 to 24 months was 3.2 mm.

Endometrial thickness of more than 5 mm was noticed neither in the first nor in the second year of the therapy. No differences in endometrial thickness between the patients with or without bleeding episodes were found in the first and in the second year.

DISCUSSION

The endometrium is target tissue for both endogenous and exogenous sexual hormones [9]. Increasing our understanding of the effects of exogenous hormones on the endometrium may help to avoid risks and to optimize patient satisfaction with hormone replacement therapy [10, 11]. Sequential hormone replacement therapy results in cyclic bleeding pattern [8] thus continuous combined therapy is introduced to avoid bleeding in postmenopausal women. In a long lasting therapy atrophy of endometrium and amenorrhea depend on the kind and dose of progestagen [12].

In the first year of the therapy 73.1% patients had at least one bleeding episode, and only 16% in the second year of the therapy. Continuous combined therapy results in 85.9% amenorrheic cycles in the first year of the therapy and 98.3% amenorrheic cycles in the second year of the therapy. At the end of the third and sixth therapy cycles 73.1% and 90.4% of patients were amenorrheic respectively. At the end of 24th cycle of the therapy all patients had amenorrhea. The results were more or less similar to other authors [13, 14].

The incidence of amenorrhea increased and irregular bleeding decreased with longer duration of treatment. 8.4 % of treated women discontinued the therapy because of undesirable bleeding in the first year. It is less than other authors reported [9], and may be due to good motivation for the therapy as well as good support of their gynecologists. None of the women discontinued the therapy in the second year. Very few bleeding episodes and increased percentage of amenorrhea may be one of the reasons for excellent acceptance of the therapy in the second year. Women satisfied with positive effects of the therapy on menopausal symptoms may ignore undesirable bleeding.

We expected to find out atrophic endometrium in case of irregular bleeding due to progestagen effect [8]. There was not need for D&C in all cases of bleeding because the endometrium was not thicker than 4-5mm [14].

Although available data indicate no relation between bleeding and endometrial histology during the treatment with continuous combined HRT [15] there remains concern that such bleeding may be a sign of endometrial pathology; that is why close follow up and monitoring must be performed [16]. Gynecologists must be well trained to find out the cause of bleeding, especially in a long lasting therapy and try to avoid unnecessary D&C as an invasive procedure. Endometrial thickness up to 4 mm can be regarded

as completely normal finding in patients on continuous combined HRT [17].

The question is: why women bleed from an atrophic endometrium or why do they not bleed if they have atrophic endometrium? The factors or mechanisms involved in bleeding during continuous combined HRT are not well understood. Steroidal regulation of angiogenesis and the growth factor expression is not fully understandable. The key to understanding endometrial bleeding may be in the endometrial vasculature [18] and stoma [19]. Combined estrogen-progestagen hormone therapy may maintain an underdeveloped endometrium that remains inactive with low mitotic activity in glands and stoma, which results in amenorrhea for years [20].

Some authors believe that bleeding during the initial year of continuous combined HRT reflects the endometrial adaptation to therapy rather than the presence or development of endometrial abnormalities [21].

CONCLUSION

Women in postmenopause, especially in late menopause, do not tolerate restoring of regular bleeding while in sequential regime of hormone replacement therapy; that is why continuous estrogen-progestagen therapy is more appreciable for them. The majority of women who receive continuous estrogen-progestin therapy experience bleeding episodes in the first 12 months of the therapy, but only few in a long lasting therapy. Continuous estrogen-progestagen therapy protects endometrium from proliferation and hyperplasia thus bleeding episodes are mostly due to endometrium atrophy. Even irregular bleeding is mostly light and of short duration; but may be the reason for the discontinuation of the therapy in 8.4% of the women in the first year but none of the women discontinued the therapy in the second year. A long lasting therapy is much better tolerated and accepted with a few bleeding episodes as a side effect.

REFERENCES

- Barnabei VM, Grady D, Stovall D W, Cauley JA, Feng L, Stuenkel C, Stefanick M, Pickar J. Menopausal Symptoms in Older Women and the Effects of Treatment With Hormone Therapy. *Obstetrics & Gynecology*, 2002. 100, 6, 1209-1218
- Lotta L, Astrand E, Nedstrand E, Wyon Y, Mats Hammar M. Vasomotor symptoms and quality of life in previously sedentary postmenopausal women randomised to physical activity or estrogen therapy. *Maturitas*, 2004; 48(2): 97-105
- Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;167(Suppl 10):1-34.
- Torgerson D, Sally EM, Bell-Syer M. Hormone Replacement Therapy and Prevention of Nonvertebral Fractures, A Meta-analysis of Randomized Trials. *JAMA*. 2001;285(22):2891-2897.
- Hill DA, Weiss NS, Beresford SAA, Voigt LF, Daling JR, Stanford JL, et al. Continuous combined hormone replacement therapy and risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1456-61.
- Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1996;275:370-5.
- Rozenberg S, Ylikorkala O, Arrenbrecht S. Comparison of continuous and sequential transdermal progestogen with sequential oral progestogen in postmenopausal women using continuous transdermal estrogen : Vasomotor symptoms, bleeding patterns, and serum lipids. *International journal of fertility and menopausal studies* 1997, vol. 42, SUP2 (74 p.) (24 ref.),
- Sturdee DW, Ulrich LG, Barlow DH, Wells M, Campbell MJ, Vessey MP, et al. The endometrial response to sequential and continuous combined oestrogen-progestogen replacement therapy. *BJOG* 2000;107:1392-400.
- Lethaby A, Farquhar C, Sarkis A, Roberts H, Jepson R, Barlow D. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000402.
- Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the women's health initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290(13):1739-48.
- Weiderpass E, Baron JA, Adami HO, Magnusson C, Lindgre A, Bergstrom R et al. Risk of endometrial cancer following oestrogen replacement with or without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1131-7
- Vashisht A, Wadsworth F, Carey A, Carey B, Studd J. Bleeding profiles and effects on the endometrium for women using a novel combination of transdermal oestradiol and natural progesterone cream as part of a continuous combined hormone replacement regime. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2005; 112 (10), 1402-1406
- Archer DF, Maxine HD, Wayne H, Nayan N Arce J. Uterine Bleeding in Postmenopausal Women on Continuous Therapy With Estradiol and Norethindrone Acetate. *Obstetrics & Gynecology*, 1999; 94(3): 323-329
- Wells M, Sturdee DW, Barlow DH, Ulrich LG, O'Brien K, Campbell MJ, et al. Effect on the endometrium on long term treatment with continuous combined oestrogen-progestogen replacement therapy: follow up study. *BMJ* 2002;325:239-42.
- Archer DF, Pickar JH, Bottiglion F. Bleeding patterns in postmenopausal women taking continuous combined or sequential regimens of conjugated estrogens with medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 1994;83:686-92.
- Goodman L, Awwad J, Marc K, Schiff I. Continuous combined hormonal replacement therapy and the risk of endometrial cancer-preliminary report. *Menopause* 1994;1(1):57-9.
- Affinito P, Palomba S, Pellicano M, Sorrentino C, Di Carlo C, Morgera R, Arienzo MP, Nappi C. Ultrasonographic measurement of endometrial thickness during hormonal replacement therapy in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet*. 2007; 276(5):463-9
- Culian-Bove K., Koos R.D. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor expression in the rat uterus: rapid stimulation by estrogen correlates with estrogen induced increases in uterine capillary permeability and growth. *Endocrinology*. 1993; 133: 829-37

19. Casslen B., Tove H., Goran S. Norethisterone and progesterone are potent comparable inducers of endometrial PAI.1 activity. Presented at the 8th International Congress on the Menopause, Sydney, 1996 abstract F223.
20. Van Gorp T, Neven P. Endometrial safety of hormone replacement therapy: review of literature. *Maturitas* 2002;42:93-104.
21. Di Spiezio Sardo, S. Radhakrishnan Endometrial carcinoma on continuous combined HRT: case report and literature review. *Maturitas* 2004; 48:171-175

Adresa autora:

Terezija Mošković
Sindelićeva 40
11000 Beograd,
Tel. 063 348 180;
Fax. 011 308 99 44;
e-mail: terezam@eunet.rs

Rad primljen: 18.04.2011.
Rad prihvaćen: 08.07.2011.
Elektronska verzija objavljena: 21.10.2011.

UDK 613.95-056.24:617.3-089

ISSN 0350-2899, 36(2011) br.2 p.85-92

KVALITET ŽIVOTA DECE POSLE ORTOPEDSKE INTERVENCIJE**THE QUALITY OF LIFE OF CHILDREN AFTER ORTHOPEDIC INTERVENTION***Dušan Živić(1), Zoran Vukašinić(2)*

(1)USTANOVA - INSTITUT ZA ORTOPEDSKO-HIRURŠKE BOLESTI "BANJICA" BEOGRAD, (2) MEDICINSKI FAKULTET UNIVERZITETA U BEOGRADU

Sažetak: UVOD: Pojedine bolesti, odnosno problematika vezana za stanje kostiju i mišića, znatno otežavaju svakodnevne životne aktivnosti, a samim tim i direktno negativno utiču na sâm kvalitet života dece. CILJ RADA: Cilj ove studije je ispitivanje kvaliteta života ortopedski zbrinutih pacijenata, sa željom da se bolje upoznaju njihovi zdravstveni problemi, što bi kasnije omogućilo bolje i sveobuhvatnije lečenje i olakšalo im obavljanje normalnih životnih aktivnosti. MATERIJAL I METODE: Ovom studijom obuhvaćeno je ukupno 50 pacijenata uzrasta od dve do osamnaest godina i to isključivo onih koji su operativno zbrinuti. Da bismo ispitali kvalitet života dece posle hirurške intervencije, sačinili smo upitnik koji se može primeniti kod različitog uzrasta dece i širokog spektra bolesti ortopedskih pacijenata. REZULTATI: Ukupan broj ispitanika je 71. Iz istraživanja smo, još pre podele upitnika isključili 17 ispitanika, 8 nije odgovaralo ispitivanom starosnom dobu, 3 je bilo u pripremi za operaciju, a 6 na fizikalnom tretmanu. Naknadno smo isključili još 4 ispitanika zbog nepotpuno ispunjenih upitnika. Analizom prikupljenih podataka i komparacijom rezultata došli smo do saznanja da u skoro svim ispitivanim oblastima i svim starosnim kategorijama postoji statistički signifikantna razlika između ispitivane i kontrolne grupe ($p < 0.05$). Razlozi koji dovode do smanjene društveno-sportske aktivnosti pacijenata su zdravstveni problemi u celini i savet lekara ili roditelja kao najzastupljeniji kod svih starosnih kategorija, a zastupljenost bola kao razloga raste sa starosnim uzrastom. ZAKLJUČAK: Zaključili smo da postoji velika razlika u kvalitetu života ortopedski zbrinute dece u odnosu na njihove vršnjake i ona se ogleda u svim sferama života od fizičke funkcionalnosti do socijalno-emocionalne komponente.

Ključne reči: Kvalitet života, Pedijatrijska ortopedija, Upitnik o kvalitetu života.

Summary: BACKGROUND: some diseases, especially those connected with the condition of bones and muscles, significantly complicate usual life activities and thus directly affect the quality of life of children. OBJECTIVE: the objective of this study was to evaluate the quality of life of orthopedically treated patients. It was our goal to familiarize with their health problems. In the future, that would both help us to provide better and more complete treatment and also make them easier doing their everyday activities. MATERIAL AND METHODS: this study included 50 patients from two to eighteen years of age, who were surgically treated. In order to compare the quality of life of children after surgical intervention we made a questionnaire that was applicable at different ages of children and at various spectrums of orthopedic disorders. RESULTS: the total number of examiners was 71. Before the distribution of the questionnaire, 17 patients were excluded from the study. Eight of them were out of the age range, three were being prepared for surgery and six were on physical treatment. Four more patients were excluded subsequently because they had not filled in the questionnaire properly. Analyzing the collected data and comparing the results between the examined and the control groups we noticed statistically significant differences ($p < 0.05$) in almost all spheres of the tests and all age categories. The most usual reasons that caused decreased social and sports activities of the patients were health problems in general as well as doctors' and parents' advice. The pain as a reason was getting more and more frequent with the growing of age. CONCLUSION: we concluded that there was a huge difference in the quality of life of orthopedically treated children as compared to their peers which was obvious in all spheres of life: from physical functionality to social and emotional components.

Key words: quality of life, pediatric orthopedics, questionnaire of quality of life

UVOD

Skelet čovečijeg organizma predstavlja skup velikog broja kostiju međusobno povezanih spojevima,

zglobovima. Kost i zglobovi čine pasivni deo lokomotornog sistema. Aktivni deo lokomotornog sistema predstavlja mišićni sistem, čijom akcijom dolazi do pokreta. Pokret, nastao dejstvom

mišićnog sistema, ispoljava se promenom položaja pojedinih delova ili čitavog tela, u odnosu na prirodno okruženje. Svi pokreti koje organizam izvodi odigravaju se suprotno dejstvu sile zemljine teže, pa se lokomotorni sistem naziva i antigravitacioni sistem.

Počevši od perioda novorođenčeta, gde uglavnom dominira spontana mehanička aktivnost, počinje motorni razvoj dece i dete polako uči i usavršava sposobnosti koje će mu biti neophodne za normalan život. Deca uzrasta od dve do tri godine počinju da razvijaju osnovne pokrete, kao što su trčanje, hvatanje, skakanje, da bi sa navršenom četvrtom godinom počela polako da učestvuju u dečijim igrama kao što su preskakanje konopca, vožnja bicikla, ples, a nešto kasnije počinju da se bave i sportskim aktivnostima.

Pojedine bolesti, odnosno problematika vezana za stanje kostiju i mišića, znatno otežavaju svakodnevne životne aktivnosti, a samim tim i direktno utiču na sâm kvalitet života dece [1]. Prema nekim autorima, više od 6% svih poseta dece lekaru uslovljeno je bolom koji se javio povredom lokomotornog sistema, a prema drugim, skoro jednu trećinu zdravstvenih problema kod dece čine problemi vezani za stanje koštano-mišićnog sistema [2,3]. Sama priroda bolesti je takva da se odlikuje velikom motoričkom hendikepiranošću, pa deca obično dugo ostaju vezana za postelju.

Glavni cilj svake hirurško-ortopedске intervencije je poboljšanje stanja pacijenta, odnosno poboljšanje funkcionalnosti njegovog lokomotornog sistema [4]. Ponekad se merenjem fizičkih parametara (kao što su obim pokreta zgloba i sl.) ne može steći pravi utisak o sposobnosti pacijenta da obavlja normalne životne aktivnosti. Drugim rečima, poboljšanje fizičkih parametara ne oslikava nužno i osećaj poboljšanja zdravstvenog stanja kod pacijenta. Upravo zato sami pacijenti predstavljaju najbolji izvor podataka o uspešnosti sprovedenog tretmana. Cilj ove studije je ispitivanje kvaliteta života ortopedski zbrinutih pacijenata, sa željom da se bolje upoznaju njihovi zdravstveni problemi, što bi kasnije omogućilo bolje i sveobuhvatnije lečenje i olakšalo im obavljanje normalnih životnih aktivnosti.

MATERIJAL I METODE

Pacijenti

Istraživanje je obavljeno kroz studiju pregleda ("survey") u maju i julu 2011. godine na Institutu za ortopedsko-hirurške bolesti "Banjica" u Beogradu. Ovom studijom obuhvaćeno je ukupno 50 pacijenata uzrasta od dve do osamnaest godina, i to

isključivo onih koji su operativno zbrinuti, dok su pacijenti koji su na fizikalnoj terapiji i oni kod kojih još uvek nije bio sproveden operativni tretman isključeni iz studije.

Prosečno vreme proteklo od operacije iznosi 77,3 dana (minimalno 1, a maksimalno 351 dan).

Svi pacijenti su prema uzrastu podeljeni u četiri starosne kategorije:

- Deca uzrasta od dve do pet godina, odnosno do predškolskog perioda,
- Deca uzrasta od šest do deset godina - predškolski i rani školski uzrast,
- Deca uzrasta od jedanaest do četrnaest godina - školski uzrast, i
- Deca uzrasta od petnaest do osamnaest godina - adolescenti.

Podaci o broju i polu pacijenata po starosnim kategorijama dati su u Tabeli 1.

Tabela 1 Struktura ispitanika prema polu u odnosu na starosne kategorije

| Uzrast (god.) | Pol | | Ukupno | |
|---------------|-------|--------|--------|-----|
| | Muški | Ženski | Broj | % |
| 2-5 | 2 | 3 | 5 | 10 |
| 6-10 | 6 | 4 | 10 | 20 |
| 11-14 | 11 | 6 | 17 | 34 |
| 15-18 | 9 | 9 | 18 | 36 |
| Svih uzrasta | 28 | 22 | 50 | 100 |

Pacijente smo grubo anatomske podelili na one kod kojih je bolešću zahvaćen gornji, odnosno donji ekstremitet, a struktura ispitanika prema zahvaćenom ekstremitetu u odnosu na starosne grupe prikazana je u Tabeli 2.

Tabela 2 Struktura ispitanika prema zahvaćenom ekstremitetu u odnosu na starosne grupe

| Uzrast (god.) | Zahvaćeni ekstremitet | | % | |
|---------------|-----------------------|-------|--------|-------|
| | Gornji | Donji | Gornji | Donji |
| 2-5 | 1 | 4 | 20 | 80 |
| 6-10 | 1 | 9 | 10 | 90 |
| 11-14 | 4 | 13 | 23,5 | 76,5 |
| 15-18 | 1 | 17 | 5,6 | 94,4 |
| Svih uzrasta | 7 | 43 | 14 | 86 |

Kontrolna grupa izabrana je metodom slučajnog uzorka iz Republičkog spiska opština u Srbiji i čine je 146-oro dece iz opštine Bela Palanka, odnosno vrtića "Dragica Lalović", Osnovne škole "Ljupče Španac" i Mešovite škole "Niketa Remezejanski".

Ranije je odlučeno da kontrolnu grupu čine deca koja posećuju vrtić uzrasta tri i četiri godine, učenici prvih odeljenja prvog, drugog, trećeg, šestog i sedmog razreda osnovne škole i učenici prvih odeljenja drugog i trećeg razreda srednje škole, jer odgovaraju uzrastu starosnih kategorija ispitanika. Podaci o broju dece kontrolne grupe po uzrastima dati su u Tabeli 3.

Tabela 3 Struktura kontrolnih grupa prema starosnim kategorijama

| Uzrast (god.) | Ukupno | |
|---------------|--------|-------|
| | Broj | % |
| 2-5 | 25 | 17.12 |
| 6-10 | 50 | 34.25 |
| 11-14 | 42 | 28.77 |
| 15-18 | 29 | 19.86 |
| Svih uzrasta | 146 | 100 |

Metode

Da bismo ispitali kvalitet života dece posle hirurške intervencije, odnosno njihovo zdravstveno stanje, prisustvo bola i sposobnost da obavljaju normalne dnevne aktivnosti, konstruisali smo upitnik koji se može primeniti kod različitog uzrasta dece i širokog spektra bolesti ortopedskih pacijenata. Upitnik je doručena verzija upitnika koji je izradila POSNA (Pediatric Orthopaedic Society of North America) i sadrži ukupno 102 pitanja [5,6].

Sva pitanja su podeljena u osam oblasti:

- Funkcionalnost gornjeg ekstremiteta (devet pitanja),
- Funkcionalnost donjeg ekstremiteta i osovinskog koštano-mišićnog sistema (devetnaest pitanja),
- Sportsko-rekreativne i društvene aktivnosti (četnaest ordinalnih i trideset devet nominalnih pitanja),
- Prisustvo bola i osećaj slabosti (šest pitanja),
- Zadovoljstvo trenutnim izgledom i sposobnostima (pet pitanja),
- Zadovoljstvo trenutnim zdravstvenim stanjem (jedno pitanje),
- Očekivanja od tretmana (devet pitanja), i
- Celokupna funkcionalnost.

Na sva pitanja ponuđeni su odgovori, kod nominalnih da ili ne, dok je kod kategorijskih (ordinalnih) ponuđeno od tri do šest odgovora (najčešće četiri, gde je 1=Lako 2=Otežano 3=Veoma teško 4=Uopšte ne mogu).

Nominalna pitanja su zastupljena u oblasti Sportsko-rekreativne i društvene aktivnosti, a konstruisana su u cilju otkrivanja razloga koji dovede do smanjene aktivnosti pacijenata.

Da bismo mogli da poredimo rezultate upitnika (kod kategorijskih pitanja), morali smo da pronađemo način da odgovore svakog pojedinačnog pacijenta pretvorimo u standardizovane vrednosti koje su pogodne za komparaciju.

Prvi korak bio je taj da smo sve vrednosti odgovora na pitanja u okviru jedne oblasti pretvorili u iste kategorijske vrednosti (na skali od 0-4 ili 5 u zavisnosti od oblasti). Zatim smo izračunali aritmetičke sredine u okviru svake oblasti i na kraju pomoću specijalnih formula izračunali standardizovane vrednosti po oblastima. Što se tiče oblasti Celokupna funkcionalnost, ona predstavlja aritmetičku sredinu četiri oblasti: Funkcionalnost gornjeg ekstremiteta, Funkcionalnost donjeg ekstremiteta i osovinskog koštano-mišićnog sistema, Sportsko-rekreativne i društvene aktivnosti i Prisustvo bola i osećaj slabosti.

Standardizovane vrednosti kreću se u opsegu 0-100. Kod svih oblasti, osim oblasti Očekivanja od tretmana niže vrednosti oslikavaju veći stepen nesposobnosti, odnosno niži nivo kvaliteta života pacijenta i obratno.

Preduslov za računanje standardizovanih vrednosti po oblastima je minimum 50% datih odgovora u odgovarajućoj oblasti, a za računanje Celokupne funkcionalnosti je da postoje minimum tri od četiri standardizovanih vrednosti iz traženih oblasti.

Za popunjavanje upitnika pacijentima je trebalo u proseku petnaestak minuta. Kod dve mlađe starosne kategorije upitnike su popunjavali pratioci (najčešće majke pacijenata), dok su deca školskog uzrasta i adolescenti samostalno odgovorili na pitanja. Kod kontrolne grupe upitnici su podeljeni deci predškolskog uzrasta i osnovcima i prikupljeni nekoliko dana kasnije, dok su srednjoškolci samostalno popunili upitnike tokom školskog časa.

STATISTIČKA ANALIZA

Statističke analize urađene su pomoću računarskog programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences for Windows, version 10.0). Rezultati testova ortopedskih pacijenata (standardizovane

vrednosti) poređeni su sa rezultatima kontrone grupe dece.

Analiza svih rezultata (standardizovanih vrednosti) urađena je po starosnim kategorijama (deca uzrasta od dve do pet godina, odnosno do predškolskog perioda, deca uzrasta od šest do deset godina - predškolski i rani školski uzrast, deca uzrasta od jedanaest do četrnaest godina - školski uzrast, i deca uzrasta od petnaest do osamnaest godina - adolescenti) i po ispitivanim oblastima pomoću t-testa ("Independent-Samples T Test") za vrednosti sa normalnom raspodelom i Mann-Whitney-evog testa za vrednosti koje nemaju normalnu raspodelu.

Kod oblasti Očekivanja od tretmana koristili smo "One Sample T Test", zato što kontrolna grupa dece nije imala nikakav tretman, pa smo kao standard uzeli najviše rezultate (0). Za prag značajnosti uzeli smo da je $p=0.05$.

Kod nominalnih pitanja, koja su postavljena u cilju otkrivanja razloga koji dovode do smanjene društveno-sportske aktivnosti pacijenata, prikazali smo samo procentualnu zastupljenost.

REZULTATI

Ukupan broj pacijenata koji su u vreme ispitivanja (sredina maja i početak jula) bili hospitalizovani na dečijem odeljenju Instituta za ortopedsko-hirurške bolesti "Banjica" u Beogradu je 71. Iz istraživanja smo, još pre podele upitnika isključili 17 ispitanika, 8 nije odgovaralo ispitivanom starosnom dobu (manje od 2 ili više od 18 god.), 3 je bilo u pripremi za operaciju, a 6 na fizikalnom tretmanu. Naknadno smo isključili još 4 ispitanika zbog nepotpuno ispunjenih upitnika.

Primećeno je da postoji signifikantna prevalenca ($p<0,05$) pacijenata sa afekcijom donjeg ekstremiteta.

Analizom prikupljenih podataka i komparacijom rezultata došli smo do saznanja da u skoro svim ispitivanim oblastima i svim starosnim kategorijama postoji statistički signifikantna razlika između ispitivane i kontrolne grupe. Broj ispitanika, mere centralne tendencije (medijana i opseg, odnosno minimalna i maksimalna vrednost) i p-vrednost prikazani su u Tabeli 4.

U kategoriji do predškolskog uzrasta može se primetiti statistički signifikantna razlika ($p<0.05$) u svim oblastima, osim u oblasti Zadovoljstvo trenutnim izgledom i sposobnostima ($p=0.071$). Najmanja razlika postoji u oblasti Celokupna funkcio-

nalnost ($p=0.040$), a najveća u oblasti Zadovoljstvo trenutnim zdravstvenim stanjem ($p=0.000$).

Kod dece predškolskog i ranog školskog uzrasta vidi se statistički značajna razlika ($p<0.05$) u svim oblastima ($p=0.000$).

Kod dece školskog uzrasta vidi se statistički značajna razlika ($p<0.05$) u svim oblastima. Najmanja je kod oblasti Funkcionalnost gornjeg ekstremiteta ($p=0.035$), a najveća je u oblastima Funkcionalnost donjeg ekstremiteta i osovinskog koštano-mišićnog sistema, Sportsko-rekreativne i društvene aktivnosti, Zadovoljstvo trenutnim izgledom i sposobnostima, Zadovoljstvo trenutnim zdravstvenim stanjem, Očekivanja od tretmana i Celokupna funkcionalnost ($p=0.000$).

Kod adolescenata takođe je prisutna statistički signifikantna razlika ($p<0.05$) u svim oblastima. Najmanja razlika je u oblasti Pristup bola i osećaj slabosti i Zadovoljstvo trenutnim izgledom i sposobnostima ($p=0.001$), a najveća u ostalim oblastima ($p=0.000$).

U ovoj studiji ispitano je i to koji razlozi dovode do smanjene društveno-sportske aktivnosti. U najmlađoj starosnoj grupi glavni razlog predstavljaju zdravstveni problemi u celini (83,33%), dok su ostali manje zastupljeni. Rezultati su prikazani Grafikonom 1.

Deca predškolskog i ranog školskog uzrasta svoju smanjenu aktivnost najpre objašnjavaju zdravstvenim problemima u celini (37,89%) i savetom lekara odnosno roditelja (34,74%), dok su ostali razlozi manje zastupljeni. Šematski prikaz rezultata dat je Grafikonom 2.

Kod kategorije dece školskog uzrasta smanjena društveno-sportska aktivnost je uslovljena najpre zdravstvenim problemima u celini (30,4%), bolom (28,8%) i savetom lekara ili roditelja (28%), a u manjem procentu i drugim razlozima, što je i prikazano Grafikonom 3.

Kod adolescenata najzastupljeniji su bol (29,79%) i zdravstvenim problemima u celini (26,6%), a ostali znatno manje. I ovi rezultati prikazani su šematski Grafikonom 4

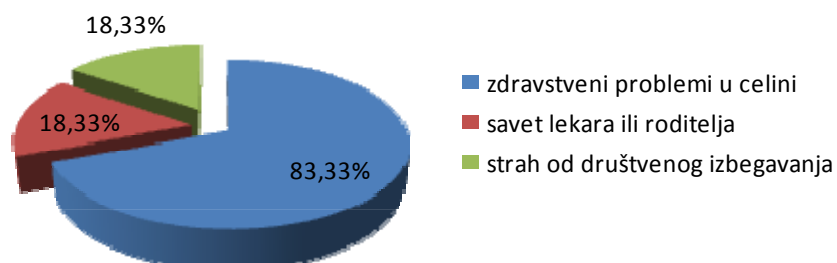
Tabela 4 Broj ispitanika, mere centralne tendencije i p-vrednost po oblastima i starosnim kategorijama

| | Pacijenti | | | Kontrola | | | p |
|--|-----------|----------|--------------------|----------|----------|-----------|-------|
| | Broj | Medijana | Opseg ¹ | Broj | Medijana | Opseg | |
| Do predškolskog uzrasta (2-5 god.) | | | | | | | |
| Funkcionalnost GE | 5 | 80.56 | 42.9-97.2 | 25 | 93.52 | 61.1-100 | 0.034 |
| Funkcionalnost DE i osovinskog KM sistema | 5 | 38.60 | 11.1-94.7 | 25 | 100.00 | 85.2-100 | 0.001 |
| Sportsko-rekreativne i društvene aktivnosti | 5 | 24.36 | 12.5-100 | 25 | 97.44 | 60.3-100 | 0.013 |
| Prisustvo bola i osećaj slabosti | 5 | 83.33 | 18.6-89.2 | 25 | 94.44 | 77.8-100 | 0.008 |
| Zadovoljstvo trenutnim izgledom i sposobnostima* | 5 | 75.00 | 25.0-100 | 17 | 93.75 | 60.0-100 | 0.071 |
| Zadovoljstvo trenutnim zdravstvenim stanjem | 5 | 0.00 | 0.00-75 | 25 | 100.00 | 50.0-100 | 0.000 |
| Očekivanja od tretmana | 5 | 94.44 | 37.5-100 | 25 | 0.00 | 0.00-0.00 | 0.002 |
| Celokupna funkcionalnost | 5 | 59.64 | 21.3-95.2 | 25 | 95.86 | 73.4-100 | 0.040 |
| Predškolski i rani školski uzrast (6-10 god.) | | | | | | | |
| Funkcionalnost GE | 10 | 78.70 | 32.4-100 | 49 | 97.22 | 81.4-100 | 0.000 |
| Funkcionalnost DE i osovinskog KM sistema | 10 | 23.68 | 3.51-100 | 49 | 100.00 | 80.7-100 | 0.000 |
| Sportsko-rekreativne i društvene aktivnosti | 10 | 16.15 | 7.69-92.3 | 48 | 97.62 | 63.0-100 | 0.000 |
| Prisustvo bola i osećaj slabosti | 10 | 65.14 | 47.5-86.9 | 48 | 94.44 | 63.9-100 | 0.000 |
| Zadovoljstvo trenutnim izgledom i sposobnostima | 10 | 42.50 | 20.0-100 | 49 | 90.00 | 65.0-100 | 0.000 |
| Zadovoljstvo trenutnim zdravstvenim stanjem | 10 | 0.00 | 0.00-100 | 47 | 100.00 | 75.0-100 | 0.000 |
| Očekivanja od tretmana | 10 | 95.84 | 50.0-100 | 50 | 0.00 | 0.00-0.00 | 0.000 |
| Celokupna funkcionalnost | 10 | 46.10 | 33.1-93.9 | 47 | 95.80 | 80.8-100 | 0.000 |
| Školski uzrast (11-14 god.) | | | | | | | |
| Funkcionalnost GE | 17 | 93.52 | 35.2-100 | 42 | 96.30 | 65.7-100 | 0.035 |
| Funkcionalnost DE i osovinskog KM sistema | 17 | 85.96 | 8.77-100 | 42 | 98.25 | 39.9-100 | 0.000 |
| Sportsko-rekreativne i društvene aktivnosti | 17 | 42.86 | 7.69-90.0 | 42 | 95.24 | 27.4-100 | 0.000 |
| Prisustvo bola i osećaj slabosti | 17 | 66.67 | 8.89-95.0 | 42 | 87.92 | 46.9-100 | 0.003 |
| Zadovoljstvo trenutnim izgledom i sposobnostima | 17 | 70.00 | 15.0-100 | 42 | 93.36 | 50.0-100 | 0.000 |
| Zadovoljstvo trenutnim zdravstvenim stanjem | 17 | 0.00 | 0.00-100 | 41 | 100.00 | 0.00-100 | 0.000 |
| Očekivanja od tretmana | 17 | 94.44 | 66.7-100 | 42 | 0.00 | 0.00-0.00 | 0.000 |
| Celokupna funkcionalnost | 17 | 65.51 | 34.8-87.2 | 42 | 92.98 | 47.0-100 | 0.000 |
| Adolescenti (15-18 god.) | | | | | | | |
| Funkcionalnost GE | 18 | 84.73 | 18.5-100 | 29 | 100.00 | 82.4-100 | 0.000 |
| Funkcionalnost DE i osovinskog KM sistema | 18 | 70.39 | 2.63-100 | 29 | 100.00 | 94.7-100 | 0.000 |
| Sportsko-rekreativne i društvene aktivnosti | 18 | 33.57 | 8.97-97.62 | 29 | 96.19 | 58.3-100 | 0.000 |
| Prisustvo bola i osećaj slabosti | 18 | 56.86 | 0.00-88.89 | 29 | 77.78 | 48.1-100 | 0.001 |
| Zadovoljstvo trenutnim izgledom i sposobnostima | 18 | 60.00 | 15.0-100 | 29 | 80.00 | 55.0-100 | 0.001 |
| Zadovoljstvo trenutnim zdravstvenim stanjem | 18 | 0.00 | 0.00-25.0 | 29 | 100.00 | 50.0-100 | 0.000 |
| Očekivanja od tretmana | 18 | 88.89 | 36.1-100 | 29 | 0.00 | 0.00-0.00 | 0.000 |
| Celokupna funkcionalnost | 18 | 59.90 | 9,13-96.6 | 29 | 93.71 | 73.6-100 | 0.000 |

¹ Medijana i Opseg se odnose na izračunate standardizovane vrednosti po oblastima.

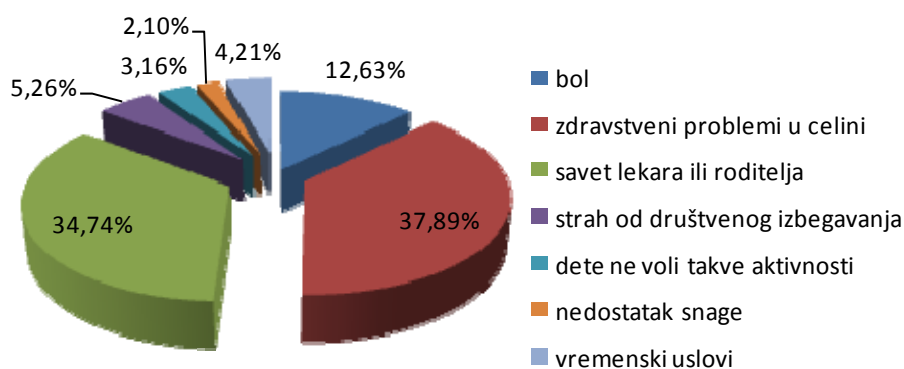
* ne razlikuje se u odnosu na zdravu populaciju (kontrolnu grupu).

2-5 god.



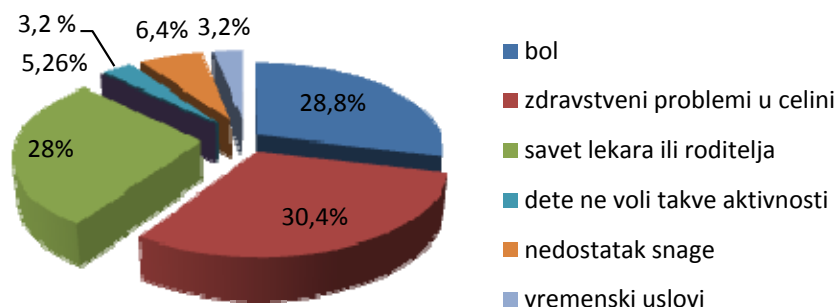
Grafikon 1 Razlozi smanjene aktivnosti kod dece uzrasta od 2 do 5 god.

6-10 god.



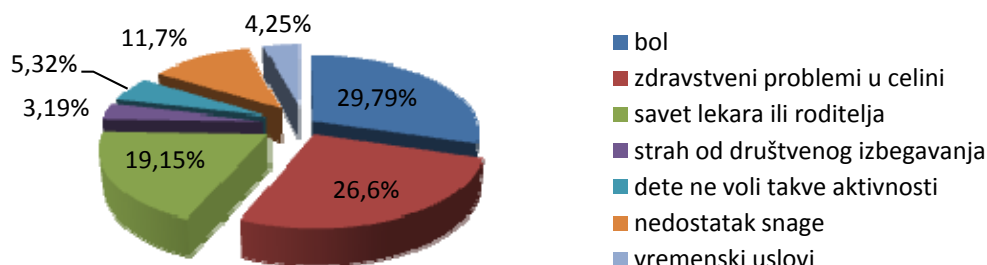
Grafikon 2 Razlozi smanjene aktivnosti kod dece uzrasta od 6 do 10 god.

11-14 god.



Grafikon 3 Razlozi smanjene aktivnosti kod dece uzrasta od 11 do 14 god.

15-18 god.



Grafikon 4 Razlozi smanjene aktivnosti kod dece uzrasta od 15 do 18 god.

DISKUSIJA

U većini slučajeva ortopedske intervencije imaju za cilj poboljšanje kvaliteta života, a manjim delom teže ka tome da produže životni vek pacijenata [7]. Kvalitet života, kao jedan multidimenzionalni entitet, obuhvata više sfera života - fizičku sposobnost za obavljanje normalnih životnih aktivnosti, emocionalnu i socijalnu komponentu, prisustvo ili nedostatak bola...

Deca čine jednu specifičnu kategoriju pacijenata. Ranije se smatralo da su deca starija od pet godina sposobna da samostalno daju odgovore na pitanja o svom fizičkom stanju, kao na primer o bolnim senzacijama, dok su neke naknadne studije opovrgle te stavove [8,9]. Nisu sva deca jednaka i njihov rast i razvoj nije isti, ali se ipak može reći da neuromotorna zrelost dece u mnogome zavisi od uzrasta [10]. Upravo zato kod dece mlađih starijih kategorija upitnike popunjavaju pratioci, odnosno roditelji [11]. Iz istog razloga upitnici moraju biti prilagođeni dečijem uzrastu.

Postoji veliki broj dostupnih upitnika za ispitivanje kvaliteta života pedijatrijskih pacijenata [6,12-18]. Neki od njih su opšti, dizajnirani za ispitivanje kvaliteta života svih pedijatrijskih pacijenata, dok su drugi uže orjentisani i proučavaju u okviru jedne ili dve stručne oblasti [6,14].

Upitnik korišćen u ovom istraživanju konstruisan je za ortopedske pacijente, a za interpretaciju rezultata mora postojati kontrolna grupa, za razliku od nekih upitnika gde postoje normativne vrednosti za zdravu populaciju [6].

Analizirajući rezultate najmlađe grupe pacijenata primetili smo razliku u svim ispitivanim oblastima, osim kod oblasti Zadovoljstvo trenutnim izgledom i sposobnostima, gde su rezultati slični kao kod zdrave populacije dece. To se može objasniti

činjenicom da se deca koja boluju od neke hronične bolesti (kod ortopedskih bolesti, npr. neki urođeni deformiteti), toliko adaptiraju na svoje zdravstveno stanje, da ga prihvate kao normalno i ponašaju se kao da nisu bolesna. S druge strane, većinu pacijenata ovog uzrasta čine deca sa urođenim deformitetima, koji su već operativno korigovani više puta, pa roditelji, a i sama deca, zapažaju stalni napredak i poboljšanje funkcionalnosti. Primećuje se statistički veća razlika u oblasti Funkcionalnost donjeg ekstremiteta i osovinskog koštano-mišićnog sistema nego kod oblasti Funkcionalnost gornjeg ekstremiteta što se povezuje sa činjenicom da je u ovoj kategoriji mnogo više pacijenata sa afekcijom donjeg ekstremiteta.

Kod pacijenata predškolskog i ranog školskog uzrasta, školskog uzrasta i adolescenata vidi se velika razlika u svim ispitivanim oblastima. Treba imati u vidu da deca tog uzrasta ili počinju (predškolski uzrast) ili su već društveno aktivna, pa, dolazeći u kontakt sa drugom decom, spoznaju šta znači "biti drugačiji" i postaju svesna svoje bolesti i ograničenja koja ona nosi. Rezultati našeg istraživanja, što se tiče fizičkog domena, slažu se sa rezultatima drugih istraživanja, a delimično se razlikuju u domenu psiho-socijalnog zdravlja [18]. Kada pogledamo razloge koji dovode do smanjene društveno-sportske aktivnosti, vidimo da su zdravstveni problemi u celini i savet lekara ili roditelja veoma zastupljeni kod svih starosnih kategorija, a zastupljenost boli kao razloga raste sa starosnim uzrastom. Ne treba zaboraviti da se kod najmlađe starosne grupe zapaža i strah od društvenog izbegavanja kao jedan od glavnih razloga smanjene aktivnosti.

ZAKLJUČAK

Analizom konačnih rezultata zaključili smo da postoji velika razlika u kvalitetu života ortopedski zbrinute dece u odnosu na njihove vršnjake. Ona se ogleda u svim sferama života od fizičke funkcionalnosti do socijalno-emocionalne komponente. Priroda bolesti jeste takva da deca ostaju dugo vezana za postelju, sa ograničenim fizičkim mogućnostima, ali se zato može pomoći na psiho-emocionalnom polju pružanjem stalne podrške i pažnje kako od roditelja tako i od zdravstvenog osoblja.

NAPOMENA:

Rad je nastao u okviru projekta 41004 koji finansira Ministarstvo prosvete i nauke Republike Srbije.

LITERATURA

1. Taras HL. Ten years of graduates evaluate a pediatric residency program. *Am J Dis Child.* 1990;144:1102-1105.
2. de Inocencio J. Musculoskeletal pain in primary pediatric care: analysis of 1000 consecutive general pediatric clinic visits. *Pediatrics.* 1998;102(6).
3. Schwend RM, Geiger J. Outpatient pediatric orthopedics: common and important conditions. *Pediatr Clin North Am.* 1998;45:943-971.
4. Guyatt GH, Naylor CD, Juniper E, Heyland DK, Jaeschke R, Cook DJ: Users' Guide to the Medical Literature XII. How to Use Articles About Health-Related Quality of Life. *JAMA* 1997;277:1232-1237.
5. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Pediatric outcomes data collection instrument version 2.0, 1997.
6. Daltroy LH, Liang MH, Fossel AH, Goldberg MJ and the Outcomes Instrument Development WorkGroup. The POSNA Pediatric Musculoskeletal Functional Health Questionnaire: report on reliability, validity, and sensitivity to change. *J Pediatr Orthop.* 1998;18:561-71.
7. Swionkowski MF, Buckwalter JA, Keller RB, et al. The outcomes movement in orthopaedic surgery: where we are and where we should go. *J Bone Joint Surg Am* 1999;81:732-40.
8. Tyler DC, Ahn T, Douthit J, Chapman CR. Toward validation of pain measurement tools for children: a pilot study. *Pain* 1993; 52:301-309.
9. Theunissen NCM, Vogels TGC, Koopman HM, Verrips GH, Zwinderman KA, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. The proxy problem: child report versus parent report in health-related quality of life research. *Qual Life Res* 1998;7:387-397.
10. Starfield B. Child health status and the outcome of care: a commentary on measuring the impact of medical care on children. *J Chron Dis* 1987;40:S109-15.
11. Hiroko Matsumoto, Michael G. Vitale, Joshua E. Hyman and David P. Roye Jr. Can parents rate their children's quality of life? Perspectives on pediatric orthopedic outcomes. *Journal of Pediatric Orthopaedics B* 2011; 20:184-190.
12. Landgraf JM, Abetz L, Ware JEJ. *Child Health Questionnaire (CHQ): A User's Manual.* Boston, MA: HealthAct, 1999.
13. Haley SM, Faas RM, Coster WJ, et al. *Pediatric Evaluation of Disability Inventory: Administration Manual.* New England, 1989.
14. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care.* 1999;37:126-139.
15. Novacheck TF, Stout JL, Tervo R. Reliability and validity of the Gillette Functional Assessment Questionnaire as an outcome measure in children with walking disabilities. *J Pediatr Orthop.* 2000;20:75-81.
16. Russell DJ, Rosenbaum PL, Cadman DT, et al. The gross motor function measure: a means to evaluate the effects of physical therapy. *Dev Med Child Neurol.* 1989;31:341-352.
17. Msall ME, DiGaudio K, Rogers BT, et al. The Functional Independence Measure for Children (WeeFIM). Conceptual basis and pilot use in children with developmental disabilities. *Clin Pediatr (Phila).* 1994;33:421-430.
18. Varni JW, Seid M, Smith Knight T, Uzark K, and Szer I. The PedsQLTM 4.0 Generic Core Scales: Sensitivity, Responsiveness, and Impact on Clinical Decision-Making. *Journal of Behavioral Medicine.* 2002;25:175-193.

Adresa autora:

Dušan Živić
 Institut za ortopedsko-hirurške bolesti
 "Banjica" Beograd
 tel. 018/854-156,
 mob.064/300-6-100;
 e-mail: drzivic82@yahoo.com

| | |
|---------------------------------|-------------|
| Rad primljen: | 19.09.2011. |
| Rad prihvaćen: | 22.09.2011. |
| Elektronska verzija objavljena: | 21.10.2011. |

UDK 616.37-002.1

ISSN 0350-2899, 36(2011) br.2 p.93-102

AKUTNI PANKREATITIS: PROCENA TEŽINE I ISHODA**ACUTE PANCREATITIS: ASSESSMENT OF SEVERITY AND OUTCOME***Mihailo Bezmarević, Saša Micković, Vladan Lekovski, Darko Mirković, Nebojša Stanković, Bratislav Trifunović*KLINIKA ZA ABDOMINALNU I ENDOKRINU HIRURGIJU, VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA,
BEOGRAD

Sažetak: Akutni pankreatitis (AP) je oboljenje sa različitim morfološkim i kliničkim promenama, nepredvidivog toka i neizvesnog ishoda. I pored savremenih dijagnostičkih i terapijskih procedura, smrtnost od teškog oblika bolesti i dalje dostiže 50%. Patofiziologija nije u potpunosti rasvetljena, a adekvatan i uspešan lek i dalje nije poznat. Lečenje AP-a mora biti multidisciplinarno, koje se uglavnom svodi na brzu i tačnu procenu težine bolesti, kao i na kontinuirano praćenje obolelih. Za procenu lokalnog i sistemskog zapaljenja tokom bolesti, već više od veka evaluirani su različiti sistemi skorovanja, klinički i laboratorijski parametri. Ni jedan od ovih markera težine bolesti nije u potpunosti tačan i siguran kada se samostalno koristi. Poznavanje svih parametara koji mogu ukazati na težak oblik bolesti i loš ishod, njihova stalna primena ključni su faktori za adekvatno i blagovremeno lečenje AP-a.

Ključne reči: akutni pankreatitis, težina, ishod, scoring sistemi, laboratorijski markeri

Summary: Acute pancreatitis (AP) is a disease with a large spectrum of morphological and clinical findings, unpredictable course and uncertain outcome. Regardless of modern diagnostic and therapeutic procedures, the mortality rate in severe disease still reaches 50%. Pathophysiology of the disease is not yet fully clarified and the appropriate and successful treatment option is still not known. The treatment of AP must be multidisciplinary, which mainly comes down to a rapid and accurate assessment of the disease severity, as well as continuous monitoring of patients. For the evaluation of local and systemic inflammation in the disease, for more than a century there have been different scoring systems, clinical and laboratory parameters. None of these markers of the disease severity is entirely accurate and sensitive when used alone. Knowledge of all parameters that may indicate severe disease and poor outcome and their continual usage are key factors for the adequate and timely treatment of AP.

Key words: acute pancreatitis, severity, outcome, scoring systems, laboratory markers

UVOD

Razumevanje toka AP-a sa značajnim napretkom laboratorijskih, radioloških i terapijskih procedura u poslednjih 40 godina doprinelo je smanjenju smrtnosti sa 25-30% na 6-10% [1,2]. Najčešći uzroci bolesti su bilijarna kalkuloza i alkoholizam. Po široko prihvaćenoj Atlantskoj klasifikaciji, laki oblik AP (LAP) praćen je malim brojem komplikacija sa potpunim oporavkom. Teški oblik AP (TAP) udružen je sa lokalnim i sistemskim komplikacijama i smrtnošću oko 30% [3,4]. Patomorfološki AP rangira od edematoznog pankreatitisa ograničenog na pankreas, do nekrotičnog procesa koji zahvata pankreasno, peripankreatično i retroperitonealno tkivo. Sada je poznato da je prva faza TAP-a sindrom sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS), koji prethodi sindromu multiple organske disfunkcije (MODS), koji se neretko završava smrću. Bolesnici koji razviju TAP u prvih 72 sata, i pored

primene svih dostupnih terapijskih postupaka, njih 30-50% umire zbog razvoja MODS-a [5]. Istraživanja su doprinela značajnom napretku u razumevanju patofizioloških događaja u ranoj fazi AP. Ipak, osnovni patogenetski procesi i okidački mehanizmi koji pokreću inflamatornu kaskadu u acinusima i duktalnim ćelijama nisu u potpunosti razjašnjeni [6-8]. Stoga, lečenje AP-a u znatnoj meri i dalje je empirijsko, a još uvek postoje kontraverzna mišljenja u pogledu na terapijske pristupe.

Polovina smrtnih slučajeva nastaje u prvoj nedjelje bolesti i rezultat su MODS-a, dok su septičke komplikacije razlog kasnijeg mortaliteta [1,5,9]. Rana procena težine predstavlja ključni faktor kod obolelih, jer omogućava blagovremenu administraciju intenzivne terapije, ranu profilaktičku primenu antibiotika, endoskopsku sfinkterotomiju kod teških oblika bolesti indukovanih žučnom kalkulozom, nekrotozom kod inficirane nekroze pankreasa i

peripankreasnog tkiva, dekompresivne procedure pri postojanju abdominalnog kompartman sindroma (ACS) [8]. Procena težine bolesti omogućava selekciju pacijenata za transport u specijalizovane ustanove i upućuje na mogućnost razvoja komplikacija kod teških oblika bolesti. Pokušaji da se odredi težina i ishod AP-a datiraju još od polovine prošlog veka. U tu svrhu korišćeni su različiti klinički objektivni i analitički parametri, scoring sistemi, laboratorijski markeri i radiološke procedure [8-11]. Međutim, ni danas ne postoji samostalan, jedinstven, brzo izvodljiv i jeftin sistem ili parametar koji je visoko specifičan i sigurno može proceniti težinu i ukazati na mogući ishod AP.

KLINIČKI FAKTORI I ZNACI U PROCENI TEŽINE I PROGNOZI AP

Starost bolesnika kao prognostički parametar evaluirana je na velikom broju studija. U različitim serijama, stariji oboleli imali su teži oblik bolesti, veći broj komplikacija i lošiji ishod. Predložene granične vrednosti za godine udružene sa povećanim rizikom za smrtni ishod kreću se od 44 do 70 [12]. Beaux i sar. [13] objavili su smrtnost obolelih od AP-a kod starijih od 55 godina od 11%, nasuprot mlađima, 2%. Studija iz Bristola [14] objavljuje smrtnost od 28% kod starijih od 60 godina, nasuprot 9% kod mladih, a porast smrtnost od 5-9% kod mladih od 50 godina na 21-3% u grupi starijih od 75 godina objavljuju autori iz Hong Konga [15]. Nesumnjivo je da godine starosti utiču na težinu, broj komplikacija i ishod oboljenja, kako samostalno tako i zbog veoma čestog komorbiditeta kod starijih bolesnika [12,16].

Gojaznost predstavlja faktor koji može uticati na težinu AP-a [17]. Meta analiza sa ukupno 739 pacijenata obolelih od AP ubedljivo je pokazala da je gojaznost nedvosmislen faktor rizika za razvoj TAP-a [18]. Martinez i sar. [19] su objavili da su pacijenti sa BMI \geq 30 imali više sistemskih i lokalnih komplikacija od grupe negojaznih. Međutim, kao samostalni parametri, starost i gojaznost nisu dovoljni za tačnu procenu težine AP-a.

Klinički znaci kao što su ileus, defans muskulature, palpabilna rezistencija u trbuhu, febrilnost, znaci šoka sa popuštanjem organskih sistema, takođe mogu da ukažu na težinu AP-a. Da bi se ovi znaci javili potrebno je vreme, a tada je obično kasno reagovati, te oni imaju malu prognostičku vrednost. Poslednjih godina pokazano je da intra-abdominalna hipertenzija (IAH) i razvoj ACS-a kod obolelih od AP-a direktno ukazuje na težinu i ishod oboljenja [20,21]. Razvoj IAH-e i ACS-a kod obo-

lelih od AP-a iniciran je inflamatornim procesom u retroperitoneumu, razvojem visceralnog edema, akutnom kolekcijom tečnosti, ileusom, povećanjem kapilarne propustljivosti, krvarenjem i velikom nadoknadom tečnosti. IAH-a i ACS oštećuju već pogodenu perfuziju pankreasa, olakšavaju translokaciju crevnih bakterija, olakšavaju razvoj MODS-a, te čine bolest težim sa lošijim ishodom [22,23]. Nesumnjivo je da postoji uska povezanost između IAH-e i razvoja MODS-a, što je udruženo sa visokom smrtnošću obolelih od AP [12]. Incidencija IAH-e kod pacijenata sa TAP-om kreće se od 51-100% [21-23]. Keskinen i sar. [21] navode smrtnost kod obolelih od TAP-a sa ACS od 50%, dok Bezmarević i sar. [23] objavljuju smrtnost od 83%. Klinički dokazi sugerišu da bi MODS nastao u ranim fazama AP-a mogao biti rezultat nedijagnostifikovanog ACS-a, stoga, prepoznavanje ovog sindroma može nositi pozitivne terapijske posledice [12,20,24].

MODS U PROCENI TEŽINE I PROGNOZI AP

Većina smrtnih slučajeva u TAP-u rezultat su organskog popuštanja (OP) [25]. Isenmann i sar. [26] objavili su da 30% pacijenata sa TAP-om, ima rani TAP (definisan kao TAP sa jednim ili više organskih sistema u insuficijenciji). Drugi autori navode da oko 60% pacijenata sa TAP-om u prvih 72 sata od početka bolesti razvija ili već na prijemu ima MODS [27]. Mortalitet u ovim grupama obolelih kreće se od 40% do više od 50% [28]. Ukoliko je OP prolaznog karaktera, udruženo je sa niskom smrtnošću, a ako se javi rano i ukoliko je perzistentno, ukazuje na tešku formu bolesti sa lošim ishodom [27,28].

SKORING SISTEMI U PROCENI TEŽINE I PROGNOZI AP

Mali je broj oboljenja koje su privukle toliku pažnju istraživača da u poslednjih više od 3 dekade analiziraju i kvantifikuju mnoštvo različitih parametara kako bi uspeali da validno ocene težinu i odrede ishod AP. Prvi scoring sistem objavljen od Ranson i sar. [29] zasnivao se na 11 kliničkih i analitičkih objektivnih parametara. Bio je previše neodređen za bolesnike sa bilijarnom etiologijom, pa je pretrpeo mnoge modifikacije. Široko prihvaćen u centrima gde dominira bilijarna etiologija bio je Glasgow scoring sistem [30], koji je takođe pretrpeo modifikacije (Tabela 1). Kod ovih skorova prisustvo 3 ili više bodova (po 1 bod za svaki od parametara) ukazuje na TAP. Ukoliko je

skor manji od 3, mortalitet je od 0-3%; ≥ 3 , 11-15%; ≥ 6 , mortalitet se kreće oko 40% [17].

Uvođenjem procene težine bolesti teško obolelih u intenzivnim negama, razvijen je APACHE (The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) scoring sistem, koji se danas uglavnom koristi kod obolelih od AP. Obuhvata je 35 parametara [31], nakon čega je modifikovan kao APACHE II skor sa

11 parametara, danas najšire korišten scoring sistem za AP (Tabela 2) [32]. Prednost mu je što se može izvoditi u bilo koje vreme od početka bolesti i primenjivati kod pacijenata koji su prevedeni iz drugih ustanova. Međutim, stariji oboleli se lako svrstavaju u grupu sa teškim oblikom bolesti, dok svi parametri koje on obuhvata ne moraju biti od velike važnosti za prognozu AP [33,34].

Tabela 1. Modifikovani Glazgov skor

| U toku 48 sati od prijema | |
|---|--|
| Arterijski PaO ₂ | <8,6 kPa |
| Serumski albumin | <32 g/L |
| Serumski kalcijum | <2,0 mmol/L |
| Leukociti | >15x10 ⁹ /L |
| AST | >200 U/L |
| LDH | >600 IU/L |
| Glukoza | >10 mmol/L (ako bolesnik nije dijabetičar) |
| Plazma urea | >16 mmol/L |
| AST-aspartat aminotransferaza; LDH-laktat dehidrogenaza | |

Modifikovano iz: Gvozdrenović M. Vrednost proteina akutne faze u izboru hirurškog lečenja akutnog nekrotičnog pankreatitisa. Magistarski rad. Beograd 1998.

Tabela 2. APACHE II skor

| | +4 | +3 | +2 | +1 | 0 | +1 | +2 | +3 | +4 |
|---|------|----------|---------|----------|----------|---------|----------|----------|---------------|
| 1 Rektalna temperatura (°C) | >41 | 39-40,9 | | 38-38,9 | 36-38,4 | 34-35,9 | 32-33,9 | 30-31,9 | <29,9 |
| 2 Srednji arterijski pritisak (mmHg) | >160 | 130-159 | 110-129 | | 70-109 | | 50-69 | | <49 |
| 3 Srčana frekvencija (br/min) | >180 | 140-179 | 110-139 | | 70-109 | | 55-69 | 40-54 | <39 |
| 4 Frekvencija disanja (br/min) | >50 | 35-49 | | 25-34 | 12-24 | 10-11 | 6-9 | | <5 |
| 5 Isporuka kiseonika (ml./min) | >500 | 350-499 | 200-349 | | <200 | | | | |
| 6 PO ₂ (mmHg) | | | | | >70 | 61-70 | | 55-60 | <55 |
| 7 Arterijski pH | >7,7 | 7,6-7,69 | | 7,5-7,59 | 7,3-7,49 | | 7,25-7,3 | 7,15-7,2 | <7,15 |
| 8 Serumski Na ⁺ (mmol/L) | >180 | 160-179 | 155-159 | 150-154 | 130-149 | | 120-129 | 111-119 | <110 |
| 9 Serumski K ⁺ (mmol/L) | >7 | 6-6,9 | | 5,5-5,9 | 3,5-5,4 | 3-3,4 | 2,5-2,9 | | <2,5 |
| 10 Serumski kreatinin (mg/dL) | >3,5 | 2-3,4 | 1,5-1,9 | | 0,6-1,4 | | <0,6 | | |
| 11 Hematoerit (%) | >60 | | 50-59,9 | 46-49,9 | 30-45,9 | | 20-29,9 | | <20 |
| 12 Leukociti (10 ⁹ /mL) | >40 | | 20-39,9 | 15-19,9 | 3-14,9 | | 1-2,9 | | <1 |
| Skor uzrasta | | | | | | | | | |
| Godine | | | | | | | | | Bodovi |
| <44 | | | | | | | | | 0 |
| 45-54 | | | | | | | | | 2 |
| 55-64 | | | | | | | | | 3 |
| 65-74 | | | | | | | | | 5 |
| >75 | | | | | | | | | 6 |
| Skor hroničnog zdravstvenog stanja | | | | | | | | | |
| Istorija teške organske insuficijencije | | | | | | | | | Bodovi |
| Neoperabilni pacijenti * | | | | | | | | | 5 |
| Kritični postoperativni pacijenti * | | | | | | | | | 5 |
| Elektivni postoperativni pacijenti | | | | | | | | | 2 |
| * Pacijenti koji imaju 5 bodova, imaju oboljenje bilo kojeg od sledeće navedenih organa i/ili organskih sistema: jetra (portna hipertenzija, krvareći varikosi, ciroza jetre, insuficijencija jetre); KVS (NYHAC klasifikacija); bubrezi (hronična dijaliza); pluća (hronična respiratorna insuficijencija, plućna hipertenzija); imunološki sistem (imunodepresija, radijacija, hemoterapija, AIDS). | | | | | | | | | |

Modifikovano iz: Banks PA et al. Practice Guidelines in Acute Pancreatitis. Am J Gastroenterol 2006;101:2379-400.

Tabela 3. BISAP skor

| | |
|--|---|
| B lood urea nitrogen | urea u krvi 25 mg/dL |
| I mpaired mental status | poremećen mentalni status |
| S IRS | Sindrom sistemskog inflamatornog odgovora |
| A ge | godine starosti > 60 |
| P leural effusion | plućni izliv |
| * Svaki od parametara skora nosi 1 bod (ukupno 5 bodova) | |
| 0 bodova | mortalitet 0.1% |
| 1 bod | mortalitet 0.4% |
| 2 boda | mortalitet 1.6% |
| 3 boda | mortalitet 3.6% |
| 4 boda | mortalitet 7.4% |
| 5 bodova | mortalitet 9.5% |

Modifikovano iz: Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* 2008;57:1698–703.

U multicentričnoj studiji koja obuhvata 36248 pacijenata obolelih od AP-a, Wu i sar.[35] postavili su jednostavan scoring sistem za stratifikaciju obolelih u jasne rizične grupe za intrahospitalni mortalitet. "BISAP" scoring sistem u proceni smrtnosti pacijenata koji u prvih 24 sata hospitalizacije nisu imali evidentno popuštanje organa, pokazao je bolju prediktivnu sposobnost od APACHE II skora (Tabela 3). Vrednost skora od 3 i više ukazuje na težak oblik bolesti.

Prognoza obolelih od AP-a direktno je povezana sa brojem organskih sistema koji su u insuficijenciji [36,37]. Scoring sistemi za procenu OP-a koji su u upotrebi su MOF/Goris, Marshall i SOFA skor [26-28,37]. Ovi skorovi su dali ohrabrujuće rezultate u proceni težine i prognozi AP, od kojih je SOFA skor u izvesnoj prednosti u smislu lakog i brzog izračunavanja, uključujući terapijska angažovanja [12].

LABORATORIJSKI PARAMETRI U PROCENI TEŽINE I PROGNOZI AP

Poslednjih 50 godina mnogo truda je posvećeno je pronalasku laboratorijskih parametara koji omogućavaju ranu podelu obolelih od AP-a u jasne rizične grupe za razvoj komplikacija i smrt. Dokazano je mnogi od njih, kao što su aktivacioni peptidi, citokini, proteaze, adhezioni molekuli, proteini akutne faze i drugi, igraju važnu ulogu u patofiziologiji i samoj progresiji AP-a, pored njihovog potencijala u proceni težine. Idealan laboratorijski test za procenu težine i prognozu AP trebalo bi biti jednostavan, u urgentnim slučajevima rutinski i brzo dostupan, precizan i jeftin [8,38].

STANDARDNI LABORATORIJSKI PARAMETRI

U AP-u vrednosti hematokrita (Hct) se menjaju kako zbog isticanja plazme iz krvnog korita tako i zbog velike nadoknade tečnosti. Hemokonzentracija veća od 44% na prijemu u korelaciji je sa razvojem komplikacija [39,40]. U nekoliko studija Hct se nije pokazao kao dobar prediktor težine oboljenja [41-43]. Lankisch i sar.[44] navode da Hct na prijemu niži od 40% može isključiti postojanje SAP-a zbog njegove visoke negativne prediktivne vrednosti (NPV) od oko 90%.

Kreatinin i urea sa markeri koji nagoveštavaju i definišu bubrežnu insuficijenciju, jednu od najčešćih organskih komplikacija u AP-u. Pokazano je da ona predstavlja nezavisni faktor rizika za fatalni ishod [44-47]. U malom broju studija razmatran je značaj ureje kao samostalnog parametra u proceni težine AP-a, iako je pojedini navode kao jednostavan prediktor ishoda i dobru korelaciju sa Glasgow skorom [48,49].

Pokazano je da vrednosti glukoze u serumu na prijemu korelišu sa pankreasnom nekrozom, OP-em i fatalnim ishodom kod obolelih od AP-a. Ono što karakteriše značaj određivanja glukoze u serumu je visoka NPV, pri čemu nalaz normalnih vrednosti glukoze na prijemu kod nedijabetčara može isključiti lokalne i sistemske komplikacije kao i fatalan ishod [12].

Značaj laktat dehidrogenaze (LDH) kao nezavisne varijable u proceni težine AP-a pokazali Chen i sar.[50]. Zabeležene su joj značajno veće vrednosti u teškom nego u lakom obliku bolesti, a pokazala je i mogućnost razlikovanja edematoznog od nekrotičnog AP-a [9].

Aktivacioni peptidi proteaza

Aktivacioni peptid tripsinogena (APT) je jedan od najčešće ispitivanih aktivacionih peptida. Prilikom aktivacije tripsinogena u tripsin, od njega se odvaja N-terminalni 8-10 aminokiselinski ostatak, čije se povećane koncentracije mogu naći u plazmi, urinu i u peritonealnoj tečnosti, utoliko veće, ukoliko je AP teži [51,52]. Urinarni APT je ocenjen kao veoma dobar marker za procenu težine bolesti u nekoliko studija, koje obuhvataju blizu 800 pacijenata sa AP-om. Povišene vrednosti APT-a u serumu i urinu održavaju se 72 sata, tako da se ne može koristiti kao parametar za praćenje toka bolesti, ali ima visoku specifičnost i senzitivnost u dijagnozi TAP-a na prijemu i u prvih 24 sata bolesti [9,53,54].

Aktivacioni peptid karboksipeptidaze (CAPAP) može se meriti u plazmi i urinu, a zbog njegove veličine od 10,000 Da stabilniji je od APT-a [54,55]. Saez i sar.[56] ističu određivanje CAPAP-a u urinu u prvih 24 sata od početka AP-a, kao bolju metodu u proceni težine od urinarnog APT-a. Međutim, određuje se radioimunoesejom, te ga čini retko upotrebljivim u rutinskoj kliničkoj praksi.

Vrednosti aktivacionog peptida fosfolipaze A₂ (PLAP) u urinu kod bolesnika sa AP-om u direktnom su odnosu sa akutnim inflamatornim odgovorom i znatno su povišene u prvih 48 sati kod pacijenata sa TAP-om [57].

Proteini akutne faze

C reaktivni protein (CRP), aktivacioni peptid neutrofila, predstavlja "zlatni standard" u proceni težine AP-a. Maksimalne vrednosti CRP verifikovane su 48-96 sati od početka AP-a [58]. U velikom broju studija predstavljen je značaj CRP-a kao jednostavnog i brzog markera u proceni težine AP-a. Vrednosti veće od 120 mg/L mogu detektovati nekrozu pankreasa u 67% do 100% slučajeva [8,59,60]. Međutim, kao i ostali proteini akutne faze, CRP nije koristan marker za predviđanje infekcije nekroze, OP-a ili smrti unutar prve nedelje od početka bolesti [43,61].

Serumski amiloid A (SAA) pripada grupi apolipoproteina, uglavnom se sintetiše u jetri pod uticajem inflamatornih citokina, a igra ulogu kao hemotaktični faktor za neutrofile, monocite i T ćelije [9]. U AP-u vrednosti SAA dostižu maksimum pre CRP-a, značajno su veće kod pacijenata koji su razvili nekrozu, infekciju, MODS i kod pacijenata koji su umrli [62]. Mayer i sar.[63] smatraju da bi određivanje SAA u serumu trebalo uvesti u rutinsku kliničku praksu za procenu težine AP-a, jer omogućava sigurno razlikovanje oblika bolesti u prvih 24 sata od njenog početka.

Pankreatitis udružen protein (PUP) može biti okarakterisan i kao pankreasni protein akutne faze,

koji se po sekreciji skladišti u zimogenim granulama i zajedno sa njima po egzocitozi iz acinusnih ćelija dospeva u pankreasni sok [64]. U AP-u PUP dospeva u cirkulaciju gde se njegova detekcija smatra pouzdanim markerom subkliničkog oštećenja tkiva pankreasa [65]. Jedna grupa autora smatra da je ovo pouzdan marker za detekciju nekroze pankreasa [64], dok drugi autori ne pridaju veći značaj PUP-a od CRP-a u proceni težine AP-a [66,67].

Enzimi/proteaze leukocita

Jednu od osnovnih uloga u patofiziologiji AP-a igraju leukociti, pogotovo u teškim i fatalnim slučajevima [8]. Različiti medijatori oslobođeni u ranim fazama AP-a dovode do degranulacije enzima i proteaza iz leukocita, čije se koncentracije u serumu mogu meriti.

Neutrofili oslobađaju elastazu (PMN elastazu) vrlo rano u toku TAP-a i ona dostiže maksimalne vrednosti u serumu čak pre CRP-a i antiproteaza [9,54]. U nekoliko studija predstavljen je značaj određivanja PMN elastaze kao dobrog markera za procenu težine AP-a u prva 2 dana od njegovog početka [68,69]. Pokazano je da serumske koncentracije ovog markera naglo opadaju kod pacijenata sa oporavkom, a perzistentna elevacija prisutna je kod umrlih [70]. Jedna studija koristi novi i rutinski upotrebljiv esej, sa odličnim rezultatima u ranoj proceni težine AP-a [71].

Pored tipa I PLA₂ koja je pankreasnog porekla, tip II ili sinovijalni tip sekretuju aktivisani neutrofili [72]. Pokazano je da je ona dobar marker za procenu težine AP-a i razvoja plućne insuficijencije [73,74].

Neopterin je marker aktivacije makrofaga, koji se oslobađa pod dejstvom endotoksina ili γ -interferona i koncentracije u serumu srazmerne su stepenu aktivacije ovih ćelija [75]. Uomo i sar.[76] zapazili su veće vrednosti neopterina u serumu kod obolelih od TAP-a u prvom danu bolesti. U drugoj studiji neopterin je pokazao veću prednost u razlikovanju oblika AP-a od CRP-a [77], međutim njegovo određivanje u serumu nije dostupno u većini zdravstvenih ustanova.

Citokini

Vrednosti citokina u serumu povišeni su u AP-u, dok su vrednosti proinflamatornih citokina znatno povišene u TAP-u [78]. Potvrđeno je da pojačan odgovor citokina predstavlja važan faktor za razvoj komplikacija u AP-u, te je njihovo određivanje opravdano [79]. Najčešće ispitivani u kliničkoj praksi su IL-6 i IL-8.

IL-6 je proinflamatorni citokin, koji luče makrofagi u odgovoru na ćelijsko oštećenje. On je jedan od

glavnih induktora lučenja CRP-a u jetri i njegova maksimalna vrednost u serumu dostižu pik pre vrednosti CRP-a tokom rane faze AP-a. U slučaju razvoja komplikacija, povišene vrednosti u serumu zadržavaju se onoliko koliko komplikacije traju [9,54,80]. Kao prediktor TAP-a u prvih 36 sati od početka bolesti IL-6 je pokazao visoku senzitivnost i specifičnost [81], a vrednosti mu korelišu sa razvojem OP-a [82,83].

IL-8 predstavlja osnovni sekundarni medijator aktivacije neutrofila pod dejstvom faktora tumorske nekroze (TNF) [9,84]. Smatra se da je IL-8 jedan od prvih citokina koji se pojavljuje u serumu bolesnika sa AP-om [79]. Pokazano je da vrednosti IL-8 korelišu sa težinom bolesti, da su mu vrednosti povišene kod pacijenata sa SIRS-om, 60 puta veće kod pacijenata sa MODS-om i da je odličan prediktor ishoda [55,85,86].

Prokalcitonin (PCT)

PCT je prekursor kalcitonina sa dugim poluživotom u cirkulaciji, koji se može naći u serumu u visokim koncentracijama tokom teške bakterijske ili gljivične, ali ne i virusne infekcije [9]. Nekoliko studija je pokazalo da određivanjem PCT-a moguće je izdvojiti laki od teških oblika AP-a. Rau i sar.[87] nalaze visoke vrednosti PCT-a u serumu kod bolesnika sa inficiranom nekrozom pankreasa udruženom sa sistemskim komplikacijama, predstavljajući ga kao odličnog markera za neinvazivnu i sigurnu procenu postojanja inficirane nekroze. Frigerio i sar.[88] su pokazali da su vrednosti PCT-a posle 3 dana od početka lečenja bile značajno povišene kod bolesnika koji su razvili inficiranu nekrozu. Bezmarević i sar.[34] predstavljaju PCT kao odličan marker u proceni težine i ishoda AP-a u prvih 24 sata od prijema, preciznijim od APACHE II skora i CRP-a. Određivanje ovoga markera je lak, brz i jeftin postupak.

Faktori koagulacije

Ne tako česta komplikacija AP-u je koagulopatija, dok gotovo redovno dolazi do aktivacije sistema hemostaze kod obolelih od TAP-a [89]. Od mnogih faktora u sistemu hemostaze, pokazano je da vrednosti pojedinih, kao što su protein C, d-dimer i antitrombin III, korelišu sa težinom AP-a, razvojem OP-a, nekrozom, infekcijom pankreasa i peripankreasnog tkiva [90-93].

Radiološke metode u proceni težine i prognozi AP

Znaci nativne rentgenografije abdomena, kao što su prisustvo slobodnog gasa u trbuhu, "stražarska vijuga", znak "odsečenog kolona", znaci "abdominalne masne nekroze", ekstravazacija kontrasta iz III porcije duodenuma i fistule kolona na kontrastnim snimcima, danas imaju više istorijski značaj [94]. Snimak pluća može ukazati na postojanje pleuralnih izliva što sve može ukazati na težinu AP-a [94,95].

Uočavanje tečnih kolekcija, peritonealnih ili pleuralnih izliva ultrasonografijom nema veliki značaj u prognozi i proceni težine AP-a.

Kompjuterizovana tomografija (CT) abdomena danas predstavlja metodu izbora u otkrivanju pankreasne nekroze, kao i najbolji metod u početnoj evaluaciji komplikacija AP-a [96]. Generalno je prihvaćeno da pacijenti sa perzistirajućim OP-em, znacima sepse ili pogoršanjem u kliničkom statusu 6-10 dana od prijema, zahtevaju primenu CT-a [17,97]. Na osnovu CT snimka Baltazar i sar.[98] razvili su CT indeks težine (CTIT), pomoću koga se može definisati morfološka procena težine AP-a (Tabela 4). CTIT je pouzdan metod za procenu težine bolesti i za otkrivanje lokalnih komplikacija [99,100]. Modifikaciju CTIT postavio je Morteale i sar [101]. Ovaj skor bio je u odličnoj korelaciji sa dužinom bolničkih dana, incidencijom infekcije i OP-em.

U odnosu na CT, nuklearna magnetna rezonanca (NMR) ima nekoliko prednosti: ne postoji rizik od radijacije, kontrast ima malo neželjenih efekata i nije nefrotoksičan. NMR i MR holangiopankreatografija (MRCP) daje dijagnostičke informacije kako pankreasnog parenhima i bilijarnog stabla, tako i vizualizaciju pankreasnog voda, radi procene njegovog integriteta ili eventualne rupture, što ima veliku prognostičku i terapijsku vrednost. Međutim, NMR ima sličnu dijagnostičku i prognostičku vrednost sa CT-om u proceni težine oboljenja [95,100].

Peritonealna aspiracija i lavaža u proceni težine i prognozi AP

Prisustvo, količina, boja i biohemijska analiza aspirirane itraperitonealne tečnosti mogu poslužiti kao indikatori težine AP-a. [102,103]. Ova metoda je brzo izvodljiva, udružena sa malim brojem komplikacija, ali invazivna procedura i slabo tolerisana od strane pacijenta. Njeni rezultati imaju visoku pozitivnu prediktivnu vrednost (PPV) za dijagnozu slučajeva sa fulminantnim pankreatitisom, ali nije specifična i ima malu senzitivnost za procenu težine, pogotovo za AP bilijarne etiologije [104].

Tabela 4. CT indeks težine

| Stepen | CT nalaz | Skor |
|--|------------------------|---------|
| A. | normalan pankreas | 0 |
| B. | uvećanje pankreasa | 1 |
| C. | peripankreasne promene | 2 |
| D. | jedna tečna kolekcija | 3 |
| više tečnih kolekcija i/ili gas u retroperitoneumu | | 4 |
| % nekroza | | Skor |
| 0 | | 0 |
| < 30 | | 2 |
| 30-50 | | 4 |
| > 50 | | 6 |
| CT indeks težine < 3 | mortalitet | oko 3% |
| CT indeks težine > 7 | mortalitet | oko 17% |

ZAKLJUČAK

Iz svega iznetog, jasno je da dijagnoza i procena težine AP-a nije laka i jednostavna, dok praćenje obolelih zahteva multidisciplinarni pristup. Kako bi se primenilo blagovremeno i adekvatno lečenje, procena težine AP-a mora se sprovesti kod svih obolelih. Idealni marker ili neka druga pojedinačna dijagnostička procedura koja bi obezbedila tačnu i ranu procenu težine bolesti, ne postoji. Sa druge strane, mali broj tih procedura nije dostupan u većini naših zdravstvenih ustanova. Međutim, neke od njih, kao što su određivanje CRP-a, PCT-a, APACHE II skora, BISAP skora, intraabdominalnog pritiska, treba poznavati i rutinski primenjivati. Njihovo određivanje nije skupo, a omogućuje relativno tačnu i brzu procenu težine, kao i kontinuirano praćenje obolelih. U našoj sredini to bi pomoglo u izboru adekvatne i blagovremene terapije, kao i za selekciju pacijenata za transport u veće centre, gde postoje mogućnosti za multidisciplinarno lečenje i šire terapijske procedure.

LITERATURA

1. Neoptolemos JP, Raraty M, Finch M, Sutton R. Acute pancreatitis: the substantial human and financial costs. *Gut* 1998;42:886-891.
2. Kaya E, Dervisoglu A, Polat C. Evaluation of diagnostic findings and scoring systems in outcome prediction in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13(22): 3090-4.
3. Steinberg WM. Predictors of severity of acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 19:849-61.
4. Bradley EL III. A clinically based classification system for acute pancreatitis. *Arch Surg* 1993; 128: 586 - 90.
5. Beger HG, Rau BM. Natural Course of Acute Pancreatitis. In: Beger HG, Matsuno S, Cameron JL (eds) *Diseases of the Pancreas Current surgical therapy*. Springer 2009, Germany. pp 171-80.
6. Bhatia M, Wong FL, Cao Y, Lau HY, Huang J, Puneet P, Chevali L. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2005; 5(2-3): 132-44.
7. Zyromski N, Murr MM. Evolving concepts in the pathophysiology of acute pancreatitis. *Surgery* 2003; 133: 235-7.
8. Bezmarevic M. Dijagnostički postupci i njihov značaj za procenu težine i prognozu akutnog pankreatitisa. Akademski specijalistički rad. Beograd 2009.
9. Ahmed Z Al-Bahrami, Basil J. Amori. Clinical laboratory assesment of acute pancreatitis. *Clinica Chimica Acta* 2005; 362:26-48.
10. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974;139:69-81.
11. Imrie CW, Benjamin IS, Ferguson JC et al. A single-centre doubleblind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *Br J Surg* 1978;65:337-41.
12. Bettina M. Rau. Clinical assessment and biochemical markers to objectify severity and prognosis. In: Beger H, Warshaw A, Buchler M, Kozarek R, Lerch M, Neoptolemos J, Shiratori K, Whitcomb D (eds). *The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery*. Second edition 2008 Blackwell Publishing Limited. Massachusetts, USA. pp 242 - 54.
13. De Beaux AC, Palmer KR, Carter DC. Factors influencing morbidity and mortality in acute pancreatitis; an analysis of 279 cases. *Gut* 1995; 37: 121-6.
14. Corfield AP, Cooper MJ, Williamson RCN. Acute pancreatitis: a lethal disease of increasing incidence. *Gut* 1985; 26: 724-9.
15. Fan ST, Choi TK, Lai CS, Wong J. Influence of age on the mortality from acute pancreatitis. *Br J Surg* 1988; 75: 463-6.
16. Toh SC, Phillips S, Johnson CD. A prospective audit against national standards of the presentation and management of acute pancreatitis in the South of England. *Gut* 2000;46:239-43.
17. Banks PA and al. Practice Guidelines in Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2379-400.
18. Bettina M Rau. Predicting severity of acute pancreatitis. *Current Gastroenterology Reports* 2007; 2;9: 107-15.
19. Martinez J, Sanchez-Paya J, Palazon JM, et al. Is obesity a risk factor in acute pancreatitis? A meta-analysis. *Pancreatol* 2004;4:42-8.
20. Waele JJ, Hoste E, Blot SI, Decruyenaere J, Colardyn F. Intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis. *Critical Care* 2005; 9:452-7.
21. Keskinen P, Leppaniemi A, Pettila V, Piilonen A, Kempainen E, Hynninen M. Intra-abdominal pressure in severe acute pancreatitis. *World Journal of Emergency Surgery* 2007; 2:2.

22. Jan J De Waele. Abdominal Compartment Syndrome in Severe Acute Pancreatitis – When to Decompress? *Eur J Trauma Emerg Surg* 2008;34:11–6.
23. Bezmarevic M, Mirkovic D, Mitrovic M, Stankovic N, Lekovski V. The clinical value of procalcitonin and intraabdominal pressure in acute pancreatitis. Book of abstracts, II Congress of Surgery of the Federation of Bosnia and Herzegovina with International Participation. Tuzla, November 2010; p88-9.
24. Milev B, Mirkovic D, Bezmarevic M, et al. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *Vojnosanit Pregl* 2010; 67(8): 674–80.
25. Swaroop VS, Chari ST, Clain JE. Severe Acute Pancreatitis. *JAMA* 2004;291:2865-8.
26. Isenmann R, Rau B, Beger HG. Early severe acute pancreatitis: characteristics of a new subgroup. *Pancreas* 2001; 22: 274-8.
27. Johnson CD, Abu-Hilal M, Members of the British Acute Pancreatitis Study Group. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut* 2004;53:1340-4.
28. Buter A, Imrie CW, Carter CR, Evans S, McKay CJ. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Brit J Surg* 2002;89:298 – 302.
29. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139:69-81.
30. Imrie CW, Benjamin IS, Ferguson JC, McKay AJ, Mackenzie I, O'Neill J, Blumgart LH. A single-center double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *Br J Surg* 1978; 65:337-41.
31. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE, acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981; 9:591-7.
32. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13:818-29.
33. Agarwal N, Pitchumoni CS. Assessment of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1991; 86:1385-91.
34. Bezmarevic M, Kostic Z, Jovanovic M, Mickovic S, Mirkovic D, Pejovic J, Vujanic S. Comparison between procalcitonin, APACHE II score and CRP in early assessment of severity and outcome of acute pancreatitis. *Vojnosanitetski preglod* (in press).
35. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* 2008;57:1698–703.
36. Banks PA, Tenner S, Noordhoek EC, et al. Does pancreatic necrosis predict severity in patients with acute pancreatitis? *Digestion* 1996;57:218.
37. Livingston DH, Deitch EA. Multiple organ failure: a common problem in surgical intensive care unit patients. *Ann Med* 1995;27:13–20.
38. Bettina R, Schilling MK, Beger HG. Laboratory markers of severe acute pancreatitis. *Dig Dis* 2004;22:247–57.
39. Stone CD. Adequate fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2003;175:61.
40. Sun B, Li HL, Gao Y, Xu J, Jiang HC. Factors predisposing to severe acute pancreatitis: evaluation and prevention. *World J Gastroenterol* 2003;9:1102–5.
41. Pezzilli R, Morselli-Labate AM. Hematocrit determination (HCT) as an early marker associated with necrotizing pancreatitis and organ failure. *Pancreas* 2001;22:433–5.
42. Khan Z, Vlody J, Horovitz J, Jose RM, Iswara K, Smotkin J, Brown A, Tenner S. Urinary trypsinogen activation peptide is more accurate than hematocrit in determining severity in patients with acute pancreatitis: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1973–7.
43. Mentula P, Kylanpaa ML, Kempainen E, Jansson SE, Sarna S, Puolakkainen P, Haapiainen R, Repo H. Early prediction of organ failure by combined markers in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 2005;92:68–75.
44. Lankisch PG, Mahlke R, Blum T, et al. Hemoconcentration: an early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2081– 5.
45. Halonen KI, Leppaniemi AK, Puolakkainen PA, Lundin JE, Kempainen EA, Hietaranta AJ, Haapiainen RK. Severe acute pancreatitis: prognostic factors in 270 consecutive patients. *Pancreas* 2000;21:266–71
46. Company L, Saez J, Martinez J, Aparicio JR, Laveda R, Grino P, Perez-Mateo M. Factors predicting mortality in severe acute pancreatitis. *Pancreatol* 2003;3:144–8.
47. Radenkovic D, Bajec D, Karamarkovic A, et al. Disorders of hemostasis during the surgical management of severe necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2004;29:152–6.
48. Fan ST, Choi TK, Lai ECS, Wong J. Prediction of severity of acute pancreatitis: an alternative approach. *Gut* 1989;30:1591-5.
49. Kaya E, Dervişoğlu A, Polat C. Evaluation of diagnostic findings and scoring systems in outcome prediction in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13(22): 3090-4.
50. Chen C-C, Wang S-S, Chao Y, Lu C-W, Lee S-D, Tsai Y-T, Lo K-J. C-reactive protein and lactate dehydrogenase isoenzymes in the assessment of the prognosis of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1992;7:363–6.
51. Petersson U, Borgstrom A. Characterization of Immunoreactive Trypsinogen Activation Peptide in Urine in Acute Pancreatitis. *J Pancreas* 2006; 7(3):274-82.
52. Khan Z, et al. Urinary Trypsinogen Activation Peptide Is More Accurate Than Hematocrit in Determining Severity in Patients With Acute Pancreatitis: A Prospective Study. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1973–7.
53. Lempinen M et al. Trypsinogen-2 and Trypsinogen Activation Peptide (TAP) in Urine of Patients with Acute Pancreatitis. *Journal of Surgical Research* 2003;111:267–73.
54. Matull WR, Pereira SP and O'Donohue JW. Biochemical markers of acute pancreatitis. *J Clin Pathol* 2006;59:340-4.
55. Frossard JL, Hadengue A, Pastor CM. New Serum Markers for the Detection of Severe Acute Pancreatitis in Humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:162–70.
56. Saez J, Martinez J, Trigo C, Sanchez-Paya J, Grino P, Company L, et al. A comparative study of the activation peptide of carboxypeptidase B and trypsinogen as early predictors of the severity of acute pancreatitis. *Pancreas* 2004;29(1):9-14.
57. Mayer JM, Raraty M, Slavin J, Kempainen E, Fitzpatrick J, Hietaranta A, Puolakkainen P, Beger HG, Neoptolemos JP. Severe Acute Pancreatitis Is Related to Increased Early Urinary Levels of the Activation Peptide of Pancreatic Phospholipase A2. *Pancreatol* 2002;2:535-42.
58. Tenner S, Sicca G, Hughes M, Noordhoek E, Feng S, Zinner M, Banks PA. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1997;113: 899-903.
59. Wilson C, Heads A, Shenkin A, Imrie CW. C-reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1989;76:177–81.
60. Heath DI, Cruickshank A, Gudgeon M, Jehanli A, Shenkin A, Imrie CW. Role of interleukin-6 in mediating the acute phase protein response and potential as an early means of severity assessment in acute pancreatitis. *Gut* 1993;34:41 – 5.
61. Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grunert A, eger HG. The potential role of procalcitonin and interleukin

- 8 n the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* 1997;41:832-40.
62. Rau B, Steinbach G, Baumgart K, Gansauge F, Grünert A, Beger HG. Serum amyloid A versus C-reactive protein in acute pancreatitis: clinical value of an alternative acute-phase reactant. *Crit Care Med*. 2000;28(3):736-42.
 63. Mayer JM, Raraty M, Slavin J, Kempainen E, Fitzpatrick J, Hietaranta A, Puolakkainen P, Beger HG, Neoptolemos JP. Serum amyloid A is a better early predictor of severity than C-reactive protein in acute pancreatitis. *British Journal of Surgery* 2002; 89(2):163-71.
 64. Iovanna JL, Keim V, Nordback I, Montalto G, Gamarena J, Letoublon C, et al. Serum levels of pancreatitis-associated protein as indicators of the course of acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1994;106:728-34.
 65. Nordback J, Jaakkola M, Iovanna JL, Dagorn J-M. Increased serum pancreatitis associated protein (PAP) concentration after longterm alcohol consumption: further evidence for regular subclinical pancreatic damage after heavy drinking? *Gut* 1995;36:117-20.
 66. Kempainen E, Sand J, Puolakkainen P, Laine S, Hedström J, Sainio V, Haapiainen R, Nordback I. Pancreatitis associated protein as an early marker of acute pancreatitis. *Gut* 1996; 39: 675-8.
 67. Pezzilli R, Billi P, Migliori M, Gullo L. Clinical value of pancreatitis associated protein in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1887-90.
 68. Dominguez-Munoz JE, Carballo F, Garcia MJ, et al. Clinical usefulness of polymorphonuclear elastase in predicting the severity of acute pancreatitis: results of a multicentre study. *Br J Surg* 1991;78:1230-4.
 69. Mora A, Perez-Mateo M, Viedma JA, Carballo F, Sanchez-Paya, Liras G. Activation of cellular immune response in acute pancreatitis. *Gut* 1997; 40: 794-7.
 70. Gross V, Scholmerich J, Leser HG et al. Granulocyte elastase in assessment of severity of acute pancreatitis. Comparison with acute-phase proteins C-reactive protein, alpha 1-antitrypsin, and protease inhibitor alpha 2-macroglobulin. *Dig Dis Sci* 1990; 35:97-105.
 71. Dominguez-Muñoz EJ, Villanueva A, Lariño J, Mora T, Barreiro M, Iglesias-Canle J, Iglesias-García J. Accuracy of plasma levels of polymorphonuclear elastase as early prognostic marker of acute pancreatitis in routine clinical conditions. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2006; 18(1):79-83.
 72. Nevalainen TJ, Hietaranta AJ, Gronroos JM. Phospholipase A2 in acute pancreatitis: new biochemical and pathological aspects. *Hepatology* 1999;46:2731-5.
 73. Nevalainen TJ, Gronroos JM, Kortesoja PT. Pancreatic and synovial type phospholipases A2 in serum samples from patients with severe acute pancreatitis. *Gut* 1993;34:1133-6.
 74. Sternby B, O'Brien JF, Zinsmeister AR, DiMagno EP. What is the best biochemical test to diagnose acute pancreatitis? A prospective clinical study. *Mayo Clin Proc* 1996;71:1138-44.
 75. Wachter H, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner BR. Neopterin as a marker for activation of cellular immunity: immunological basis and clinical application. *Adv Clin Chem* 1989; 27: 81-141.
 76. Uomo G, Spada OA, Manes G, Feola B, Misso S, Cavallera A, Rabitti PG. Neopterin in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 1032-6.
 77. Kaufmann P, Titz GP, Demel U, et al. Neopterin plasma concentrations predict the course of severe acute pancreatitis. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 29-34.
 78. Chen C-C, Wang S-S, Lu R-H, Chang F-Y, Lee S-D. Serum interleukin 10 and interleukin 11 in patients with acute pancreatitis. *Gut* 1999;45:895-9.
 79. Kingsnorth A. Role of cytokines and their inhibitors in acute pancreatitis. *Gut* 1997; 40: 1-4.
 80. Messmann H, Vogt W, Holstege A, et al. Post-ERP pancreatitis as a model for cytokine induced acute phase response in acute pancreatitis. *Gut* 1997; 40: 80-5.
 81. Rau BM, Kruger CM, Schilling MK. Anti-cytokine strategies in acute pancreatitis: pathophysiological insights and clinical implications. *Rocz Akad Med Białymst* 2005;50:106-15.
 82. Dugernier TL, Laterre PF, Wittebole X et al. Compartmentalization of the inflammatory response during acute pancreatitis: correlation with local and systemic complications. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:148-57.
 83. Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger HG. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. *Gut* 2000;47:546-52.
 84. Baggolini M, Walz A, Kunkel SL. Neutrophil-activating peptide-1/interleukin 8, a novel cytokine that activates neutrophils. *J Clin Invest* 1989;84:1045-9.
 85. Šurbatović M, Jovanović K, Filipović N, Radaković S. Značaj interleukina (IL)-8 kao prediktora težine kliničke slike i ishoda sindroma multiple organske disfunkcije u traumi i/ili sepsi. Anestezija i intenzivna terapija. 2005;28(1):7-17.
 86. Mirković D, Šurbatović M, Filipović N, Radaković S. Prognostički značaj pro- i anti-inflamatornih citokina u proceni težine i ishoda akutnog pankreatitisa. *Jugoslav Med Biohem* 2005;24:253-7.
 87. Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grünert A, Beger HG. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute Pancreatitis. *Gut* 1997; 41: 832-40.
 88. Frigerio I. Et al.: A The role of procalcitonin in predicting complications and prognosis in severe acute pancreatitis prospective European Trial. *J Pancreas* 2004;5(5):414.
 89. Salomone T, Tosi P, Palareti G, Tomassetti P, Migliori M, Guariento A, Saieva C, Raiti C, Romboli M, Gullo L. Coagulative disorders in humane acute pancreatitis: Role of D-dimer. *Pancreas* 2003; 26: 111-6.
 90. Radenkovic D, Bajec Dj, Ivancevic N, et al. d-Dimer in Acute Pancreatitis: A New Approach for an Early Assessment of Organ Failure. *Pancreas* 2009; 38(6): 655-60.
 91. Kong H, Ding Z, Zhu XC, Gao XY, Sun SB, Wu J, Zhao G, Wang CY, Hou XH. Serum D-dimer changes and prognostic implication in acute pancreatitis. *Zhonghua Nei Ke ZaZhi*. 2007;46(12):1011-3.
 92. Maeda K, Hirota M, Ichihara A, Ohmuraya M, Hashimoto D, Sugita H, Takamori H, Kanemitsu K, Baba H. Applicability of disseminated intravascular coagulation parameters in the assessment of the severity of acute pancreatitis. *Pancreas*. 2006;32(1):87-92.
 93. Levent Yamenel, Mehmet Refik Mas, Bilgin Comert, Ahmet Turan Isik4, Sezai Aydin,Nuket Mas, Salih Deveci, Mustafa Ozyurt, Ilker Tasci and Tahir Unal. The effect of activated protein C on experimental acute necrotizing pancreatitis. *Critical Care* 2005;9:184-90.
 94. Kingsnorth A, O'Reilly D. Acute pancreatitis. *BMJ* 2006;332:1072-6.
 95. Čolović R. Hirurgija pankreasa. Beograd 1998.
 96. Braunwald E i sar. Harissonova načela interne medicine. Knj. 2. Beograd 2004.
 97. UK Working Party on Acute Pancreatitis. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005; 54: 1-9.
 98. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990; 174: 331-6.
 99. Gurleyik G, Emir S, Kilicoglu G, Arman A, Saglam A. Computed Tomography Severity Index, APACHE II Score,

- and Serum CRP Concentration for Predicting the Severity of Acute Pancreatitis. *J Pancreas* 2005; 6(5):562-7.
100. Arvanitakis M, et al. Staging of severity and prognosis of acute pancreatitis by computed tomography and magnetic resonance imaging—A comparative study. *Digestive and Liver Disease* 2007;39:473–82.
101. Mortele KJ, Wiesner W, Intriere L, et al. A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: improved correlation with patient outcome. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183:1261-5.
102. McMahon MJ, Playforth MJ, Pickforth IR. A comparative study of methods for the prediction of severity of attacks of acute pancreatitis. *Br J Surg* 1980; 67:22–5.
103. Corfield AP, Cooper MJ, Williamson RCN, et al. Prediction of severity in acute pancreatitis: prospective comparison of three prognostic indices. *Lancet* 1985; 2:403–7.
104. Mayer AD, McMahon MJ, Corfield AP, et al. Controlled clinical trial of peritoneal lavage for the treatment of severe acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1985; 312:399–404.

Adresa autora:

Mihailo Bezmarević
Vojnomedicinska akademija, Beograd
Klinika za abdominalnu i endokrinu
hirurgiju
tel: +381113608550;
mob. +381641994288;
e-mail: bezmarevicm@gmail.com

Rad primljen: 07.04.2011.
Rad prihvaćen: 12.05.2011.
Elektronska verzija objavljena: 21.10.2011.

UDK 618.173-085.357

ISSN 0350-2899, 36(2011) br.2 p.103-114

**KLASIČNA HORMONSKA SUPSTITUCIONA TERAPIJA U MENOPAUI:
INDIKACIJE I RIZICI****CLASSICAL HORMONE REPLACEMENT THERAPY IN MENOPAUSE:
INDICATIONS AND RISKS***Terezija Mošković*

SPECIJALISTIČKA GINEKOLOŠKA ORDINACIJA "MOŠKOVIĆ" BEOGRAD, SRBIJA

Sažetak: Nedostatak estrogena u peri i postmenopauzi može dovesti do vazomotornih, psihičkih i urogenitalnih simptoma i do smanjenja gustine koštane mase. Kada su simptomi intenzivni, mogu dramatično smanjiti kvalitet života, ali se mogu prevenirati ili ublažiti primenom klasične hormonske supstitucione terapije (HST) koja podrazumeva davanje samo estrogenskih ili estrogensko-progestagenskih preparata. Različiti režimi terapije se koriste u peri i postmenopauzi, a vrste hormona, doze, i način aplikacije se mogu individualno prilagođavati pacijentu.

Apsolutnih kontraindikacija za hormonsku supstituciju je malo, ali postoje oboljenja koja se mogu pogoršavati tokom terapije i spadaju u relativne kontraindikacije. Fokus našeg interesovanja kao lekara, ali i naučnih radnika koji izučavaju ovu oblast, jesu mogući rizici koje nosi terapija. Još uvek ima mnogo nejasnoća, nedoumica i kontradiktornih rezultata kada govorimo o pojedinim rizicima. Iako su neke činjenice prihvaćene i dokazane, npr. povećanje rizika za karcinom dojke kod dugotrajne estrogensko-progestagenske terapije, ipak je ovo veoma veliko i neistraženo polje koje zahteva ne samo bazična i epidemiološka ispitivanja već obimne i dugoročne duplo slepe studije u kojima će određeni parametri i mogući rizici biti praćeni, ali uz strogo definisane vrste, doze i aplikacije hormona.

Cljučne reči: hormonska supstituciona terapija, menopauza, indikacije, rizici

Summary: Insufficiency of estrogen in peri and postmenopausa can result in vasomotor, psychic and urogenital symptoms and a decrease in bone density. When these symptoms are severe, they can have a profound effect on a woman's quality of life, but they can be prevented and alleviated by using conventional hormone substitution therapy (HST) which implies giving only estrogen or estrogen-progestagen preparations. There are different regimes of hormone replacement therapy for peri and postmenopausal women. Tailoring therapy provides optimal sort, dose and the way of application for each woman.

There are not so many absolute contraindications for hormone replacement therapy, but there are some conditions which may be worsened during the hormone therapy and they belong to the group of relative contraindications. The focus of our interest as doctors and scientists who study this area are possible risks of the therapy. There are still many confusions and contradictory results when we talk about individual risks. Although some of the facts are accepted and proved, for example an increasing risk of breast cancer in a long-term estrogen-progestogen therapy, it is still a very large and unexplored field that requires not only basic and epidemiological studies, but an extensive and long-term double blind studies in which certain parameters and potential risks will be monitored, but with strictly defined type, dose and application of hormones.

Key words: hormone replacement therapy, menopause, symptoms, indications, risks

UVOD I DEFINICIJE

Menopauza predstavlja poslednju menstruaciju u životu žene koja se javlja od 40. do 60. godine, dok se najčešće javlja oko 51. godine života [1]. Nakon menopauze nastaje amenoreja, jer u jajnicim zbog starenja nema više raspoloživih folikula koji bi odgovorili na stimulaciju gonadotropina. Ovo je za svaku ženu očekivani i neminovni događaj koji

predstavlja kraj generativne, ali i vegetativne funkcije jajnika.

Izraz menopauza se u praksi češće koristi kao sinonim za klimakterijum, različito dug period u životu žene koji počinje gašenjem ovarijalne funkcije, a završava se oko 70. godine života, kada nastupa senijum.

Period od početka gašenja ovarijalne funkcije, u ranim pedesetim pa do godinu dana nakon posled-

nje menstruacije nazivamo perimenopauza. Nakon toga nastupa postmenopauza koja je period koji počinje godinu dana nakon poslednje menstruacije i traje do senijuma.

Gašenje vegetativne funkcije uzokuje nedostatak estrogena, što dovodi do simptoma i promena koje mogu znatno narušiti kvalitet života i zdravlje žene. Iako je menopauza, u širem smislu, prirodna i sama po sebi nije indikacija za hormonsku supstitucionu terapiju (HST), posledice nedostatka estrogena mogu zahtevati hormonsku supstituciju i u perimenopauzi i u postmenopauzi.

INDIKACIJE ZA HORMONSKU SUPSTITUCIONU TERAPIJU

Danas se donekle izmenio stav o indikacijama za hormonsku supstituciju u odnosu na period od pre desetak godina. Prema preporukama Intrenacionalnog udruženja za menopauzu [2] indikacije za hormonsku supstituciju su:

- rani simptomi estrogenske deficijencije: vazomotorni, psihički i kognitivni simptomi [3],
- intermedijarni simptomi koji nastaju zbog urogenitalne atrofije [4] i
- kasni simptomi, prevencija i lečenje osteoporoze [2].

Iako su mnoge studije [5, 6] pokazale da estrogeni imaju pozitivan efekat na lipidni staus: smanjuju ukupni holesterol i "low density" lipoproteine (LDL) a povećavaju "high density" lipoproteine (HDL), povećavaju arterijski protok i pozitivno deluju na endotel krvnih sudova [7], prevencija kardiovaskularnih bolesti nije indikacija za hormonsku supstitucionu terapiju.

RANI SIPTOMI ESTROGENSKE DEFICIJENCIJE

U vazomotorne simptomi spadaju: valunzi, noćna znojenja, lupanje srca, gušenja, vrtoglavice i bolovi u zglobovima mišićima. Najčešći vazomotorni simptomi jesu navale vrućine i znojenje koji se javljaju kod 75% žena u klimakterijumu, pri čemu su kod trećine pacijenta jakog intenziteta [8]. Vazomotorni siptomati se javljaju i u postmenopauzi i u perimenopauzi. Pojava, intenzitet i trajanje je potpuno idividualno i šaroliko. U perimenopauzi se mogu javiti i kod onih žena koje još imaju uredan ciklus [9, 10]. U početku perimenopauze se grupišu u premenstrualnom delu ciklusa pa ih je teško razlikovati od premenstrualnog sindroma. S druge strane, prvi put se mogu javiti tek u kasnoj postmenopauzi, tj, nekoliko godina nakon menopauze. Intenzitet i učestalost vazomotornih simptoma je

takođe individualan: od nekoliko puta mesečno u trajanju od par sekundi, do desetine puta dnevno ponekad u trajanju do pola sata. Valunzi se mogu javljati u periodu od samo nekoliko meseci, najčešće par godina, ali ponekad traju i više od deset godina i ne prestaju ni sa početkom senijuma [11].

Prema sprovedenim istraživanjima [12] u našoj populaciji 89% žena u perimenopauzi i 86% žena u postmenopauzi imaju bar neki od vazomotornih simptoma. U perimenopauzi se najčešće javljaju bolovi u zglobovima i mišićima kod oko 60%, a zatim valunzi kod oko 41% žena. U postmenopauzi su najčešći simptomi valunzi koji se javljaju kod 66% žena.

Etiopatogeneza vazomotornih simptoma nije potpuno razjašnjena. Starija hipoteza povezuje nastanak vazomotornih simptoma sa visokim koncentracijama LH [13], dok prema novijim hipotezama deprivacija estrogena dovodi do smanjenog izlučivanja beta endorfina u hipotalamusu i hipofizi [14]. Nedostatak inhibitornog dejstva beta endorfina dovodi do alteracije GnRh neurona u hipotalamusu i termoregulacionog centra, a nedostatak katehol estrogena dovodi do aktivacije centralnog alfa adrenergičnog sistema [15].

Kulturološke različitosti koje mogu da dovedu do varijacija u pojavi menopauzalnih simptoma, dobro su poznate. Posebno je teško determinisati psihičku simptomatologiju jer je postmenopauza doba kada razni životni problemi vrše snažan uticaj na psihi žene. Epidemiološka istraživanja pokazuju da 50% žena u klimakterijumu pati od nekih psihičkih i kognitivnih problema koje možemo povezati sa nedostatkom estrogena [16]: strahovi, teskobe, razdražljivost, plačljivost, apatija, depresija, nesanic, smanjena motivacija za rad, nedostatak životne radosti i energije, hroničan umor. Epidemiološko istraživanje u našoj populaciji ukazuje da su psihički simptomi češći kod žena u perimenopauzi (81%), nego kod žena u postmenopauzi (63%) [12]. Nesanica može biti uzrovan različitim faktorima kao i ostali psihički simptomi i veoma je teško istražiti direktnu povezanost sa nedostatkom estrogena [17], tako da je u praksi važno istražiti uzrok ovih simptoma ili pokušati sa supstitucionom terapijom u trajanju od dva do tri meseca kao dijagnostičkom terapijom. Kognitivni simptomi podrazumevaju smanjenu pažnju, koncentraciju, gubitak memorije. Nedostatak estrogena se smatra odgovornim za pogoršavanje ovih simptoma nezavisno od starosti, što podupiru studije u kojima hormonska supstitucija dovodi do poboljšanja kognitivnih sposobnosti žene koja je u estrogenskoj deficijenciji [18].

Nedostatak estrogena može na dva načina uticati na pojavu psihičkih [19] i kognitivnih simptoma. Prvi način je domino efekat estrogena [20], pod kojim podrazumevamo da estrogenski uslovljeni vazomotorni simptomi: noćno znojenje, valunzi i nesanicna dovode do hroničnog umora žene koji generiše ostale psihičke simptome kao što su nervoze, razdražljivost, apatija, slabije koncentracije i memorije.

S druge strane, smatra se da nedostatak estrogena deluje direktno na strukture u mozgu [21]. Oдавno je dokazano postojanje estrogenskih i androgenih receptora u mozgu [22], pa promena u nivou seksualnih hormona direktno i preko metabolizma kateholamina može delovati na menjanje funkcija mozga, posebno onih centara u hipokampusu koji su odgovorni za afektivni život.

INTERMEDIJARNI SIMPTOMI

Intermedijarni simptomi se dele u dve grupe: simptomi vezani za atrofične promene urogenitalnog sistema i simptomi vezani za promene kolagena u vezivnom tkivu kože i drugih organa. Potrebno je izvesno vreme da nedostatak estrogena dovede do atrofičkih promena na tkivima, tako da se ovi simptomi javljaju i bivaju izraženiji kako vreme protiče i traje hipoestrogeno stanje. Žene kod kojih je sluzokoža urogenitalnog trakta izrazito osetljiva na nedostatak estrogena, veoma rano, čak u perimenopauzi mogu osećati tegobe zbog atrofičkih promena, posebno na vagini i vulvi; suvoća, pečenje bol, dispareunija. Skoro polovina žena u postmenopauzi ima simptome vaginalne atrofije [23]. Nedostatak stimulativnog delovanja estrogena na urogenitalnu i pelvičnu prečagu i organe donjeg urinarnog sistema dovodi do funkcionalne stres inkontinencije, urgentne inkontinencije, cistitisa i cistalgija [24].

Lekari veoma retko pitaju pacijenta za ove tegobe, a i sami pacijenti ih nerado spominju pa se smatra da je broj žena sa ovim problemima veći od spomenute [25]. Hormonska supstitucija može značajno smanjiti i eliminisati tegobe vaginalne atrofije [26], kao i tegobe zbog funkcionalnih atrofičkih promena u organima donjeg urinarnog trakta [27]. Terapija ovih simptoma nije nužno systemska već se mogu rešiti i lokalnom estrogenskom terapijom [28].

Estrogeni preko svojih receptora stimulišu fibroblaste koji su odgovorni za produkciju kolagena, elastina i hijaluronske kiseline u koži [29]. Kolagen omogućava strukturu i snagu tkiva, elastin obezbeđuje elastičnost kože, a hijaluronska kiselina vlažnost. Estradiol takođe povećava sposobnost

epidermisa da sačuva vlažnost kože i znatno utiče na zaceljivanje rana. Smanjenje ili gubitak kolagena iz kože najbrži je nekoliko godina nakon menopauze, a zatim se stopa gubitka smanjuje. Prvih pet godina nakon menopauze se izgubi oko 30 % kolagena u koži. Smanjenje kolagena i potkožnog tkiva smanjuje debljinu i elastičnost kože, turgor i vitalnost pa se koža brže nabora, postaje suva i tanka bez turgora. Simptomi ili tegobe na koje se pacijenti žale jesu suvoća kože, perutanje, svrab ali i nezadovoljstvo izgledom kože, posebno kože lica, a HST može umanjiti ili usporiti atrofične promene kože [30].

Smanjenje libida nije direktna posledica deprivacije estrogena, već je za to odgovoran nedostatak androgena [31]. Uticaj deprivacije estrogena na libido je posredan. Atrofične promene i smanjena senzorička osetljivost vagine, umor i despresivnost produbljuju seksualne problema žene, a posredno se reflektuju i na libido partnera.

KASNI SIMPTOMI

Estrogeni deluju na koštano tkivo tako što inhibišu koštano razgradnju, odnosno aktivnost osteoklasta, što sekundarno dovodi do povećanja koštane mase [32]. Nedostatak estrogena u klimakterijumu posebno u postmenopauzi dovodi do povećane resorpcije kosti što vodi u primarnu osteopeniju i osteoporozu [33]. Postmenopauzalna osteoporozna je najozbiljnija posledica nedostatka estrogena u postmenopauzi. Proces razgradnje koštanog tkiva najintenzivniji je u ranoj menopauzi, dok se posledice osteoporoze, frakture, ispoljavaju tek nekoliko godina kasnije [34]. Kod većine žena možemo očekivati razvoj postmenopauzalne osteoporoze, a kod polovine žena starijih od 60 godina možemo naći barem jednu osteoporotičnu frakturu [35]. Zbog povećanja populacije starih ljudi, osteoporozna postaje znatan ne samo medicinski već i socioekonomski problem [36]. Hormonskom supstitucijom možemo preventivno delovati na razvoj osteoporoze i smanjiti rizik za osteoporotične frakture [37]. Bolje rezultate možemo očekivati ako preventivnu terapiju započnemo u ranoj postmenopauzi i ukoliko je dužina primene najmanje 5 godina [38]. Iako HST dovodi do sekundarnog povećanja gustine koštane mase, u dugoročnoj primeni se pokazuje samo antiresorptivni efekat [39]. Progestageni u hormonskoj supstituciji ne utiču negativno na estrogenski antiresorptivni efekat [40], već neki progestageni, kao što je noretisteron acetat ispoljavaju osteoprotektivni efekat [41].

Ukoliko se pacijent žali na simptome, lekar treba da predloži hormonsku supstituciju koja može umanjiti

tegohe i simptome, ali je isključivo pacijent taj koji odlučuje da terapiju prihvati ili odbije. Pacijent subjektivno doživljava intenzitet i značaj simptoma, a bez potpune informacije o terapiji najčešće ima o njoj nepotpunu ili neistinutu sliku. Lekar je dužan da ponudi objektivne činjenice o terapiji da bi očekivanja pacijenta bila realna. Ukoliko se pacijent odluči za supstitucionu terapiju, lekar individualno prilazi svakom pacijentu, nalazi pravu meru leka vodeći računa ne samo o indikacijama već i o opštem zdravstvenom stanju pacijenta, obolenjima u anamnezi, apsolutnim i relativnim kontraindikacijama. Ukoliko lekar nije dobro informisan i edukovan u ovoj oblasti, događa se da iz straha i nesigurnosti ne predloži terapiju ili odgovori pacijenta od njegovog zahteva. Na taj način, svesno ili nesvesno, uskraćuje pacijentu potrebnu pomoć. S druge strane, ne poznavajući kontraindikacije i rizike terapije, lekar terapiju olako prepisuje onim pacijentima kojima nije indikovana, ne vodeći računa da nekima od njih može ugroziti zdravlje ili predstavljati rizik na koji pacijenti nisu pristali.

VRSTA I NAČIN APLIKACIJE

Klasična hormonska supstitucija podrazumeva nadoknadu estrogena i progestagena ili progesterona u cilju prevencije i lečenja hormonski zavisnih simptoma i obolenja u menopauzi.

Estrogeni

Nedostatak estrogena se supstituiše prirodnim estrogenima: 17 beta estradiolom, estradiol valeratom, estradiol piperazin sulfatom i konjugovanim estrogenima. Neki preparati sadrže estrogene identične onima koje izlučuje jajnik npr, estradiol, a drugi sadrže spojeve estrogena koji u telu metaboliziraju u prirodne metabolite estradiola i kao takvi deluju. Doza se podešava individualno, prateći terapijske efekte i pojavu neželjenih simptoma. Jedan od ciljeva terapije je da se što manjom dozom postigne željeni efekt. Pre samo nekoliko godina srednja efektivna doza je bila ona koja odgovara količini 0, 625 mg konjugovanih estrogena, a danas se većina preparata pravi sa duplo manjom količinom estrogena.

Aplikacija estrogena može biti: oralna, transdermalna, perkutana, subkutana, intranazalna, intramuskularna, intravaginalna. Koji način aplikacije će biti primenjen, zavisi od preparata koje imamo na tržištu, kinetike i metaboličkog delovanja leka koji želimo postići i želje pacijenta. Bilo koja aplikacija estrogena može se dati na dva različita načina ili režima. Kontinuirani režim podrazumeva svako-

dnevnu primena estrogena, bez pauze, a ciklički režim podrazumeva da se estrogeni daju svakodnevno tri nedelje, nakon čega sledi jedna nedelja pauze.

Kod nas na tržištu nema široke palete preparata. Dostupne su tablete za oralnu aplikaciju estrogena i flasteri za transdermalnu aplikaciju, koji su praktično jedina mogućnost za parenteralnu primenu. Poznavajući osnovne razlike u metaboličkom delovanju oralno i parenteralno aplikovanih estrogena lekar će bolje individualno prilagoditi terapiju, omogućiti manji rizik i bolje prihvatanje terapije od strane pacijenta.

Oralna aplikacija podrazumeva količine estradiola merene u miligramima (1 ili 2 mg dnevno), dok se transdermalnim flasterom daju količine merene mikrogramima (25, 50 ili 100µg dnevno). Nakon oralne aplikacije konverzija estadiola u estron započinje već u mukozi creva, a metabolizam se nastavlja u jetri. Zbog visoke inicijalna konverzija nakon ingestije odnos estradiola i estrona je u cirkulaciji 1:4 u korist estrona. Koncentracije estrona su nakon aplikacije visoke, a kasnije se smanjuju, jer apsorpcija iz creva vremenom opada. Sva količina estrogena nakon ingestije pasira jetru pa ispoljava snažan efekt na metabolizam hepatocita [42].

Transdermalna aplikacija estradiola omogućava ujednačenu plazma koncentraciju estrogena. Nema nagle i visoke konverzije estradiola u estron, a daleko manja količina aplikovanog estradiola pasira jetru u prvoj pasaži, pa je i uticaj na metabolizam u jetri daleko manji nego kod oralne aplikacije.

I oralno i transdermalno aplikovani estrogeni smanjuju ukupan holesterol [43]. Dok oralni estrogeni neznatno povećavaju frakciju triglicerida, transdermalni estrogeni ovu frakciju lipida smanjuju [44]. I jedni i drugi smanjuju LDL, ali samo oralno aplikovani estrogeni povećavaju HDL frakciju [45]. Oralno aplikovani konjugovani estrogeni povećavaju nivo angiotenzinogena ali ne renina, a smanjuju antitrombin III. Oralna aplikacija utiče na povećanje faktora VII i faktora VIII.

Transdermalno aplikovani estrogeni ne povećavaju nivo angiotenzinogena ali povećavaju nivo antitrobina III, a smanjuju faktor VII i fibrinogen [46]. Iako pojedine studije dokazuju da samo oralna terapija smanjuje nivo plazminogen aktivator inhibitora-1 (PAI 1) [47], neke tvrde da i transdermalno aplikovani estrogeni smanjuju sintezu PAI-1 [48]. Zbog dokazanih metaboličkih antitroboičkih efekata koje ispoljava transdermalna HST [49], ali i kliničkih rezultata koji sugerišu, iako ne potpuno jasno, da transdermalna aplikacija nema rizik za trombozu [50], ovaj način primene ima prednost

kod pacijenta sa hipertenzijom, proširenim venama, trombozama u anamnezi. Bez obzira na aplikaciju, estrogeni daju pozitivan efekat na simptome [51].

Progestageni

Progestageni se uvode u hormonsku supstituciju isključivo zbog protektivnog delovanja na endometrijum, pa se daju samo onim ženama koje imaju intaktan uterus. Efekat progestagena na endometrijum zavisi od doze i dužine primene. Mogu dovesti do sekretorne transformacije ili atrofije endometrijuma ukoliko je endometrijum pripremljen delovanjem estrogena. Kontinualna ili ciklična primena progestagena od najmanje deset dana u ciklusu smanjuje rizik za karcinoma endometrijuma na nivo koji imaju žene koje nisu na estrogenskoj terapiji [52]. Progestageni iz grupe 17 hidroksi progesterona ili 19 nor testosterona daju se u količini koja odgovara 1 mg noretisteron acetata. Primena može biti ciklična; 10 do 14 dana u ciklusu ili kontinualna: svakodnevno bez pauze. Aplikacija progestagena može biti oralna, transdermalna, vaginalna ili lokalna, ukoliko se upotrebe intrauterine spirale medicirane levonorgestrelom.

REŽIM PRIMENE HORMONSKE SUPSTITUCIJE

Perimenopauza

U perimenopauzi je indikovana ciklična ili sekvencijalna terapija u kojoj se i estrogeni i progestageni daju ciklično, sa pauzom od sedam dana. Estrogeni se mogu davati i kontinualno ali se progestageni u tom slučaju ordiniraju ciklično 10 do 14 dana. I u jednom i u drugom slučaju krvarenja se javljaju nekoliko dana nakon prekida progestagena, u pravilnom, cikličnom i predvidivom ritmu. Kada pacijent ima simptome koji mogu zavisiti od hormonskih promena, npr. glavobolje, posebno migrene i depresija, savetuje se kontinualni režim primene estrogena uz cikličnu primenu progestagena. Kontinuirani režim kombinovene HST u perimenopauzi izazvao bi neuredna i nepredvidiva krvarenja zbog znatne fluktuacije endogenih hormona, što bi dovelo do neprijatnosti, straha i neprihvatanja terapije od strane pacijenta.

Postmenopauza

U postmenopauzi se može dati sekvencijalni režim terapije posebno u ranoj postmenopauzi. Ali ovakav izbor režima isključivo određuje pacijent koji želi da i u postmenopauzi još uvek ima mesečna krvarenja. Razlozi za to mogu biti različiti, a najčešće su psihološke prirode. Treba da znamo da će većina

žena koja u postmenopauzi uzima sekvencijalnu hormonsku terapiju ipak će nakon izvesnog vremena odgovoriti amenorejom [52] i da tada nema razloga da se ne pređe na kontinualni režim terapije. Kontinualni režim HST omogućava da pacijent u postmenopauzi dobije pun željeni efekat hormonske supstitucije, a bez neželjenih krvarenja. Jedan od neželjenih simptoma u prvim mesecima ovog terapijskog režima je neuredno oskudno krvarenje [53] koje se najčešće javlja samo u prvim ciklusima terapije. Da bi pacijent dobro prihvatio i nastavio terapiju uprkos ovom neželjenom simptomu, potrebno je da bude dobro informisan o pojavi, trajanju i značaju krvarenja. U protivnom, ovaj prolazni simptom može biti razlog za prekid terapije.

Histerekomija

Kod histerekomisanih pacijenata se ordinira samo estrogenska terapija. Progestageni nisu potrebni, jer nema endometrijuma kojeg treba zaštititi od proliferativnog delovanja estrogena. Režim primene estrogena može biti kontinualni ili ciklični. Ako su simptomi jako izraženi bolje je odabrati kontinualnu primenu estrogena. U slučaju da u anamnezi pacijenta postoji endometrioza, savetuje se kontinualna kombinovana estrogensko progestagenska hormonska supstitucija [54].

KONTRAINDIKACIJE

Apsolutne kontraindikacije za primenu HST su:

- trudnoća i laktacija,
- nedijagnostikovano vaginalno krvarenje,
- karcinom dojke,
- karcinom endometrijuma koji obuhvata više od jedne trećine miometrijuma
- akutna oboljenja jetre
- akutne tromboembolijske bolesti.

Relativne kontraindikacije za primenu HST podrazumevaju ona oboljenja ili stanja koja žena ima ili navodi da je imala koja se mogu ponovno aktivirati, pojaviti ili pogoršati upotrebom hormonske supstitucije:

- migrene,
- miomi,
- atipična duktalna hiperplazija,
- holecistitis i holangitis,
- endometrioza,
- tromboembolije u anamnezi,
- oboljenja jetre u anamnezi,
- otoskleroza,
- holestatska žutica u trudnoći,

- karcinom dojke i endometrijuma u anamnezi.

SPOREDNI EFEKTI

Sporedni efekti se retko javljaju i najčešće su minorni te su retko uzrok prekidanja terapije:

- gastrointestinalni - muka, nadutost, proliv, gubitak apetita,
- dojke - nabreklost i osetljivost, iscedak iz dojke,
- ekstremiteti - bolovi ili grčevi u nogama, edemi,
- povećanje telesne mase,
- centralni nervni sistem - glavobolja, migrena, vrtoglavica, nervoza, depresija,
- koža - iritacija, akne, crvenilo i svrab na mestu aplikacije ili kontaktni alergijski dermatitis,
- genitourinarni sistem - leukoreja, uvećanje uterusa ili mioma, krvavljenje kod žena sa uterusom.

Neželjeni efekti hormonske supstitucije najčešće su doznao zavisni pa nakon izvesnog vremena bivaju slabiji i nestaju. Mogu biti razlog nezadovoljstva ili prekida terapije, posebno ako pacijent nije upozoren na mogućnost nastanka neželjenih simptoma ili je izostala potrebna podrška od strane ordinirajućeg lekara. Kod pojave sporednih efekata treba da dijagnostikujemo da li su nastali kao sporedni efekti estrogena ili progestagena. Dozu estrogena treba smanjiti ili preći na drugi način aplikacije, a progestagene menjati ili smanjiti dozu.

RIZICI

Da bi primena hormonske supstitucije optimalno zadovoljila zahtev i očekivanja, potrebno je upoznati pacijenta sa mogućim rizicima i neželjenim efektima. U fokusu interesovanja pacijenta i lekara su prvenstveno rizici za kardiovaskularna i cerebrovaskularna obolenja i karcinom dojke.

RIZIK ZA KARCINOM DOJKE

Rezultati istraživanja koji povezuju HST i rizik za karcinom dojke su neujednačeni i zavise od vrste, doze i trajanja terapije u pojedinom istraživanju. Nekoliko meta analiza pokazuju da je rizik za karcinom dojke kod primene HST veći od rizika u populaciji koja ne uzima HST (RR 1.06 - 1.3) [55]. Istraživanja nekih autora pokazuju da je rizik za karcinom dojke veći kod primene kombinovane estrogensko progestagenske terapije (RR 1.1–1.8) nego kod primene samo estrogenske terapije (RR 1.0–1.4) [56]. Rezultati Women's Health Initiative (WHI) studije takođe pokazuju da primena

estrogensko progestagenske terapije duže od 5 godina povećava rizik za karcinom dojke [57], ali da primena estrogena bez progestagena kod histerektomisanih žena nije dovela do povećanja rizika za karcinom dojke, već je u toj grupi rizik iznenađujuće nešto manji nego u grupi žena koje su uzimale placebo [58].

Žene su u većem riziku za karcinom dojke ako imaju u prvom kolenu rođaku sa anamnezom karcinoma [59]. Neka istraživanja [60], iako ne sva [61], pokazuju da hormonska supstitucija u ovoj grupi žena dodatno povećava rizik za karcinom dojke. Zato je stav pojedinih kliničara [62] da se ovoj rizičnoj grupi žena ne savetuje HST.

Žene koje imaju BRCA1 i BRCA2 mutacije, imaju znatno povećan rizik za karcinom dojke, ali se ne zna pouzdano da li bi, i koliko bi, primena HST povećala postojeći rizik.

U malim opservacijskim studijama kod žena koje u anamnezi imaju karcinom dojke nije dokazano da bi primena HST dovela do povećane stope rekurentne bolesti ili smrtnosti [63, 64, 65]. Ove studije podupiru stav, koji se poslednjih godina primenjuje u praksi, da se pacijentima koji u anamnezi imaju karcinom dojke ordinira HST ukoliko je to za njih značano i neophodno, ukoliko je indikacija donešena na zahtev pacijenta koji je dobro informisan i uz brižljive kontrole.

Rizik za kardiovaskularna obolenja (KVO)

Na temelju poznatih pozitivnih efekata HST sprovedeno je "PEPI" kliničko istraživanje [66] sa ciljem da ustanovi kako ova terapija deluje na neke od rizika za kardiovaskularna obolenja (KVO): lipidni status, fibrinogen, insulin i krvni pritisak. Rezultati su bili obećavajući, jer je estrogenska i estrogensko progestagenska terapija u cikličnom i kontinualnom režimu dala pozitivne rezultate na lipidni status, ne menjajući negativno ostale parametre. Ovo istraživanje i njemu slična dala su povoda da se u indikacije za hormonsku supstituciju uvede i prevencija KVO. Uprkos rezultatima mnogih opservacijskih studija i nesumnjivim biološkim pokazateljima, rezultati kliničkih istraživanja uglavnom nisu podržali hipotezu da hormonska supstitucija smanjuje rizik za KVO. HERS I studija [67] je prvo randomizirano kontrolisano placebo kliničko istraživanje sprovedeno sa ciljem da ustanovi vrednost HST u sekundarnoj prevenciji KVO. Rezultati studije nisu pokazali pozitivan efekt HST u sekundarnoj prevenciji KVO (RR 0.80–1.22). Naprotiv, primećen je povećan rizik za kardiovaskularna obolenja u prvoj godini terapije koji se smanjuje sa daljnom primenom. HERS II studija [68] u kojoj je

terapija sprovedena 6.8 godina je potvrdila rezultate prvog istraživanja. HST ne smanjuje rizik za KVO kod žena kod kojih već postoji koronarno arterijsko obolenje. Rezultati WHI studije [72] koji se odnose na primenu kombinovane hormonske supstitucije kod zdravih žena u postmenopauzi podržavaju već poznate zaključke iz gore napomenutih studija da kombinovana HST ne smanjuje ni primarni, ni sekundarni rizik za kardiovaskularna obolenja već naprotiv povećava rizik za kardiovaskularna obolenja (RR 1.02-1.72). S druge strane, primena estrogena bez progestagena ne povećava rizik za kardiovaskularna obolenja. Ozbiljna kritika ovoj studiji i rezultatima odnosi se na dizajn studije, jer su u njoj zastupljene uglavnom starije žene od kojih mnoge nisu u postmenopauzi već u senijumu. Revizija rezulta WHI studije je dokazala ispravnost kritike jer rezultati te analize pokazuju da u grupi mladih žena koje su primale samo estrogene rizik za kardiovaskularna obolenja nije povećan već je manji nego u placebo grupi [69]. Zaključak "The Papworth HRT atherosclerosis" studije koja se odnosi na transdermalnu aplikaciju isti je kao kod gore navedenih studija: transdermalna primena HST nije indikacija ni za primarnu niti za sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih oboljenja [70].

Moždani udar

Hormonska supstitucija povećava rizik za moždani udar bez obzira da li se radi o kombinovanoj estrogeno-progestagenskoj ili samo estrogenoj terapiji [71]. Rizik koji je prisutan tokom terapije gubi se nakon prekida terapije, pokazuju rezultati WHI studije [72].

Tromboembolijska obolenja

Hormonska supstitucija, bez obzira na to da li je estrogena ili estrogeno progestagenska, povećava rizik za tromboembolijska obolenja kod zdravih žene [70] kao i kod žena sa kardiovaskularnim oboljenjima [73]. S obzirom da je incidenca tromboembolija kod zdravih žena u postmenopauzi veoma mala, apsolutni rizik od tromboembolija kod korisnika HST je takođe veoma mali. Ipak se savetuje oprez pri odluci o hormonskoj supstituciji kod žena koje u anamnezi imaju tromboembolije ili su u imobilizaciji dugi period [74]. Pošto kongenitalna trombofilija nije česta, ne preporučuje se skrining pre uvođenja HST [75].

Sistemska obolenja

I estrogeni i testosteron indukuju antiinflamatorni i neuroprotektivni efekt. Hormonska supstitucija

pozitivno deluje na multiplu sklerozu [76], reumatoidni artitis [77], psorijazu [78], osteoartritis [79] ali povećava rizik za egzacerbaciju lupusa [80] i astme [81].

Karcinom endometrijuma

Nesumnjivo je dokazano da neoponirani proliferativni efekat estrogenske terapije na endometrijum povećava rizik za hiperplazije i neuredna krvarenja [82], kao i za karcinom endometrijuma [83], a da primene progestagena, koje ispoljavaju oponirajući efekat, dovode do smanjenja rizika na nivo koji imaju žene koje ne uzimaju hormonsku supstituciju u menopauzi [52].

Obolenja žučne kese

Opservacijske studije [84], jednako kao i randomizirane duplo slepe kliničke studije [85], pokazuju 1.5 - 2 puta povećani rizik za oboljenja žučne kese kod korisnika hormonske supstitucije.

Karcinom jajnika

Iako su rezultati dosadašnjih opservacijskih i kontrolisanih studija slučaja još nepotpuni i delimično konfliktni, ipak određena istaživanja pokazuju 1.5 - 2 puta veći rizik za karcinom ovarijuma kod primene hormonske supstitucije duže od deset godina [86, 87].

Endometrioza

Odavno se smatra da je endometrioza relativna kontraindikacija za primenu hormonske supstitucije zbog moguće reaktivacije procesa u postmenopauzi [88] čak i kod histerektomisanih žena zbog moguće rekurentne endometrioze koja bi nastala od implantacije tokom operacije [89] ili "de novo" formacije žarišta [90].

Karcinom debelog creva

Estrogena i kombinovana estrogeno-progestagenska HST značajno smanjuju rizik za karcinom debelog creva. Analize opservacionih studija [91] pokazuju da se rizik za karcinom i kolorektalne polipe smanjuje za 30% kod onih koji uzimaju terapiju, a za 12% kod onih koji su bilo kada ranije koristili hormonsku supstituciju. Rezultati WHI studije ukazuju na značajan protektivni efekt hormonske supstitucije kod zdravih postmenopausalnih žena u odnosu na karcinom debelog creva.

Dijabetes

Istraživanja pokazuju da je incidenca dijabetesa tipa II za 20% manja kod primene estrogenske [92], odnosno za 35% manja kod primene estrogeno progestagenske HST u postmenopauzi [93]. Rezul-

tati WHI studije su gotovo indentični sa rezultatima navedenih studija kad je u pitanju estrogensko progestagenska supstitucija [94], ali u delu WHI studije sa primenom samo estrogena pokazano je smanjenje rizika od 12 % koje nije statistički značajno [95]. Iako nema dovoljno informacija o uticaju hormonske supstitucije kod žena sa dijabetesom meta analize Salpentera pokazuju da HST smanjuje rezistenciju na insulin i glikemiju kod tretiranih žena u postmenopauzi [96]. Ukoliko se oralna HST primenjuje kod pacijenta sa dijabetesom, poželjno je da se estrogen aplikuje u niskim dozama koje dovode do smanjena glikemija i ukupnog holesterola bez negativnog efekta na CRP i trigliceride [97]. Ni kod transdermalno aplikovane HST nije primećen negativni efekt na rezistenciju insulina i lipidni profil [98], niti na CRP [99], a ukoliko su trigliceridi u serumu već povišeni, transdermalna aplikacija ne dovodi do daljnjeg povećanja triglicerida. U terapiji pacijenata sa dijabetesom treba dati prednost mikroniziranom progesteronu (oralnom, vaginalnom ili intrauterusnoj aplikaciji), jer straživanja pokazuju da 19. norprogestageni mogu smanjiti pozitivni efekat estrogena na HDL, osetljivost tkiva na insulin i funkciju endotela.

Alzheimerova bolest

Rezultati "Cache County" studije [100] kao i nekih drugih pokazuju da upotreba HRT duže od deset godina znatno smanjuje rizik za Alzheimerovo oboljenje, a neke studije upućuju na to da je ovaj pozitivan efekat izraženiji što su doze estrogena više [101] ili da se demencija može poboljšati [102]. Kontradiktorne rezultate imamo kada je u pitanju uticaj estrogena na kognitivne funkcije. S jedne strane sustudije koje pokazuju poboljšanje kognitivnih funkcija i memorije kod upotrebe HST [103], a s druge strane rezultati Women's Health Initiative Memory studije [104] nisu pokazali pozitivan efekat hormonske supstitucije na kognitivne funkcije i razvoj staračke demencije. U ovoj studiji se radi o ženama iznad 65 godina i na temelju ovih rezultata ne može se zaključivati o efektu HST kod mlađih postmenopauzalnih žena. Dokazano da estrogene mogu smanjiti i prevenirati stvaranje amiloidnih depozita [105], ali Geerlins i sadarnici nalaze da je visoka doza estrogena povezana sa povećanim rizikom za vaskularnu demenciju [106], a Mulnard i saradnici u svojoj studiji ukazuju na to da HST ne može usporiti razvoj Alzheimerove bolesti [107].

Krvni pritisak

Oralni estrogene za razliku od transdermalno aplikovanih estrogena povećavaju hepatičku produkciju

angiotenzinogena bez povećanja renina u plazmi [108]. Estrogene imaju pozitivan efekat na vaskularna i endotelijalnu funkciju krvnih sudova: vazodilatatorni efekat [109, 110], produkciju vazodilatatornog NO [111], produkciju bradikina [112], što sve utiče na smanjenje krvnog pritiska. Novija istraživanja pokazuju da estrogene indukuju "down" regulaciju AT1 receptora [113]. PEPI studiji je dokazala da HST, bilo sami estrogene ili estrogene sa progestagenom, ne povećavaju krvni pritisak [114]. Slične rezultate dala je i HERS studija [66]. Neka klinička istraživanja pokazuju da transdermalna HST može smanjiti krvni pritisak, ali nije izvesno koliko je to klinički značajno [115].

ZAKLJUČAK

Svaku ženu koja sa tegobama i simptomima koje su posledica estrogenske insuficijencije, bez obzira na to da li je u perimenopauzi ili postmenopauzi treba shvatiti kao pacijenta i prema priznatim doktrinama o indikacijama ponuditi joj terapiju koja će umanjiti njene tegobe i poboljšati kvalitet života.

Lekar određuje terapiju individualno upoznavajući pacijenta sa rizicima, jer pacijent donosi krajnju odluku o prihvatanju terapije.

Ukoliko je pacijent nedovoljno informisan, postoji velika šansa da terapiju prihvati sa prevelikim očekivanjima, a bez ikakvog uvida o riziku ili da sa negativnim i neosnovanim predubedenjima odbije terapiju koja mu je mogla značajno promeniti i olakšati život, bez većih rizika po zdravlje.

LITERATURA

1. Kato I, Toniolo P, Akhmedkhanov A, Koenig KL, Shore R, Zeleniuch-Jacquotte A. Prospective study of factors influencing the onset of natural menopause. *J Clin Epidemiol* 1998; 51:1271-1276
2. Board of the International Menopause Society. IMS Updated Recommendations on postmenopausal hormone therapy *Climacteric* 2007;10:181-194
3. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society *Menopause* 2004; 11:11-33
4. Sturdee W, Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010. (on behalf of the International Menopause Society Writing Group)
5. Herrington D, Reboussin D, Brosnihan B, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343:522-9.
6. Hodis H, Mack W, Lobo R, Shoupe D, Sevastian A, Mahrer PR, et al. Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135:939-53
7. Vehkavaara S, Hakala-Ala-Pietila T, Virkamaki A, Bergholm R, Ehnholm C, Hovatta O, Taskinen MR, Yki-Jarvinen H. Differential effects of oral and transdermal

- estrogen replacement therapy on endothelial function in postmenopausal women. *Circulation*. 2000;102:2687–2693
8. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, et al. Symptoms associated with menopausal transition and reproductive hormones in midlife women. *Obstetrics and gynecology* 2007;110 (2 Pt 1): 230–40
 9. Nachtigall LE, Nachtigall MJ. Menopausal changes, quality of life, and hormone therapy. *Clin Obstet Gynecol* 2004; 47:485–488.
 10. Mošković T, Runić S., Vasiljević M., Tasić L., Jeremić D. Udruženost menopausalnog sindroma i poremećaja menstrualnog ciklusa kod žena u premenopauzi. *Zbornik radova XXXIX GAN SLD, Beograd* 1995. 318-324.
 11. Feldman BM, Voda A, Gronseth E. The prevalence of hot flash and associated variables among perimenopausal women. *Res Nurs Health* 1985; 8:261-268.
 12. Mošković T., Andjelic S., Kilibarda T. Yugoslav Mid-life Study: Vasomotor and Psychological Symptoms in Perimenopausal and Postmenopausal Women. 9th International Menopause Society World Congress on the Menopause, Yokohama, Japan, Abstract Book, 1999
 13. Tulandi T, Kinch RA, Guyda H, Mazella L, Lal S. Effect of methyl dopa on menopausal flushes, skin temperature and luteinizing hormone secretion. *Am J Obstet Gynec* 1984; 150:709.
 14. Tepper R, Neri A, Kaufman H, Schoenfeld A, Ovadia J. Menopausal hot flushes and plasma beta endorphins. *Obstet Gynec* 1987; 70 (2):150-152.
 15. Gold M, Redmond D, Kleber D. Clonidine blocks acute opiate-withdrawal symptoms. *Lancet* 1978;2:599.
 16. Avis NE, Crawford SL, McKinlay SM. Psychosocial, behavioral, and health factors related to menopause symptomatology. *Womens Health* 1997, 3:103-120.
 17. Pien GW, Sammel MD, Freeman EW, Lin H, DeBlasis TL. Predictors of sleep quality in women in the menopausal transition. *Sleep* 2008; 31 (7): 991–9
 18. Jacobs DM, Tang MX, Stern Y, Sano M, Marder K, Bell KL, Schofield P, Dooneief G, Gurland B, Mayeux R: Cognitive function in nondemented older women who took estrogen after menopause. *Neurology* 1998; 50:368-373.
 19. Soares CN, Joffe H, Steiner M: Menopause and mood. *Clin Obstet Gynecol* 2004; 47:576-591
 20. Bromberger JT, Meyer PM, Kravitz HM, Sommer B, Cordal A, Powell L, Ganz PA, Sutton-Tyrrell K: Psychologic distress and natural menopause: a multiethnic community study. *Am J Public Health* 2001; 91:1435-1442.
 21. Shepherd JE: Effects of estrogen on cognition mood, and degenerative brain diseases. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2001; 41:221-228.
 22. Ogawa, S., Nomura, M., Choleris, E., Pfaff, D., The role of estrogen receptors in the regulation of aggressive behaviors. In: Nelson, R.J.(Ed.), *Biology of Aggression*. Oxford Univ. Press, New York, 2005; pp.231–249..
 23. Notelovitz, M. Urogenital aging: Solutions in clinical practice. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 1997;59 (1 Suppl.), S35-S39
 24. Eriksen, P., & Rasmussen, H. Low dose 17 β -estradiol vaginal tablets in the treatment of vaginal atrophy: A double-blind placebo controlled study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 1992, 44, 137-144.
 25. Johnston, S., & Farrell, S. The detection and management of vaginal atrophy. *SOGC Clinical Practice Guidelines*, 2004;145 (5), 503-507
 26. Nothnagle, M., & Taylor, J. Vaginal estrogen preparations for relief of atrophic vaginitis. *American Family Physician*, 2004; 69 (9), 2111-2112
 27. Ouslander, J., Cooper, E., & Godley, D. Estrogen treatment for incontinence in frail older women. *Journal of the American Geriatrics Society*, 1999; 47 (11), 1383-1389
 28. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy Climacteric 2010D. W. Sturdee and N. Panay, on behalf of the International Menopause Society Writing Group
 29. Brincat MP, Baron YM, Galea R. Does estrogen prevent skin aging? Results from the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I) Climacteric. 2005;8(2):110-23. Estrogens and the skin.
 30. Dunn LB, Damesyn M, Moore AA, Reuben DB, Arch Dermatol. 1997 Mar;133(3):339-42.
 31. Testosterone for Low Libido in Postmenopausal Women Not Taking Estrogen, *New England Journal of Medicine*, Nov 6 2008, 359:2005-2017,
 32. Raisz L. "Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects." *J Clin Invest* 2005;115 (12): 3318–25 (97)
 33. Lindsay R. Sex steroids in the pathogenesis and prevention of osteoporosis. In: Riggs BI(ed.). *Osteoporosis: Etiology, Diagnosis and Management*. Raven Press New York, 1988;333–45.
 34. Jensen GJ, Christiansen C, Boesen J, Hegedus V, Transbol F. Epidemiology of postmenopausal spinal and long bone fractures: a unifying approach to postmenopausal osteoporosis. *Clin Orthop* 1982; 166: 75–81.
 35. Riggs, B.L.; Melton, Lj 3.r.d. "The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology." *Bone* 2005;17 (5 Suppl): 505S–511S..
 36. Brenneman SK, Barrett-Connor E, Sajjan S, Markson LE, Siris ES. "Impact of recent fracture on health-related quality of life in postmenopausal women". *J. Bone Miner. Res.* 2006;21 (6): 809–16..
 37. Weiss NS, Ure CL, Ballard JH, Williams AR, Dalin JR. Decreased risk of fractures of the hip and lower forearm with postmenopausal use of estrogen. *N Engl J Med* 1980; 303: 1195–8.
 38. Consensus Development. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J J. Bone Miner Metab.* 2002;20(4):235-9.
 39. Hidaka T, Hasegawa T, Fujimura M, Sakai MJ. Treatment for patients with postmenopausal osteoporosis who have been placed on HRT and show a decrease in bone mineral density: effects of concomitant administration of vitamin K(2). *Saito S Med* 1993; 94: 646–50.
 40. Lindsay R, Aitken JM, Andersen JB, Hart DMM, MacDonald EB, Clarke AC. Longterm prevention of postmenopausal osteoporosis by oestrogen. *Lancet* 1976; I: 1038–40.
 41. Abdalla HI, Hart DM, Lindsay R, Leggate I, Hooke A. Prevention of bone mineral loss in postmenopausal women by norethisterone. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 789–9
 42. De Ziegler D. Is the liver a target organ for estrogen? *The Menopause and Hormonal Replacement Therapy*. Edited by Sitruk-Ware R, Utian WH. New York: Marcel Dekker, Inc; 1991. pp. 201–225.
 43. Chetkowski RJ, Meldrum DR, Steingold KA, Randle D, Lu JK, Eggena P, Hershman JM, Alkjaersig NK, Fletcher AP, Judd HL. Biological effects of transdermal estradiol. *N Engl J Med*. 1986;314:1615–1620.
 44. Miller GJ. Lipoproteins and the haemostatic system in atherothrombotic disorders. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol*. 1999;12:555–575.
 45. Crook D. The metabolic consequences of treating postmenopausal women with non-oral hormone replacement therapy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104(suppl 16):4–3.
 46. Winkler UH, Kramer R, Kwee B, Schindler AE. Estrogen replacement in postmenopause, blood coagulation and fibrinolysis: comparison of a new kind of transdermal

- estradiol treatment with oral therapy with conjugated estrogens. *Zentralbl Gynakol.* 1995;117:540-548
47. Koh KK, Mincemoyer R, Bui MN, Csako G, Pucino F, Guetta V, Waclawiw M, Cannon RO. Effects of hormone-replacement therapy on fibrinolysis in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 1997;336:683-690.
 48. Falco C, Tormo G, Estelles A, Espana F, Tormo E, Gilabert J, Velasco JA, Aznar J. Fibrinolysis and lipoprotein(a) in women with coronary artery disease. Influence of hormone replacement therapy. *Haematologica.* 2001;86:92-98.
 49. Mashchak C.A., Lobo R.A., Dozono-Takano R., Eggena P., Nakamura R.M., Wrenner P.P., Mishell D.R. Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 511-518
 50. Oger E, Scarabin PY. Assessment of the risk for venous thromboembolism among users of hormone replacement therapy. *Drugs Aging.* 1999;14:55-61.
 51. Mošković T., Nešković M. Da li transdermalna aplikacija estradiola u hormonskoj supstitucioj terapiji ima prednosti nad oralnom aplikacijom. *Pharmaca Iugoslavica,* 1995 (vol 1-2):5-8
 52. Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1996;275:370-5.
 53. Mošković T., Stavrić V., Jeremić D., Andjelić S., Jovanović R. Analysis of the bleeding pattern during 6 months treatment with sequential and continuous Estrogen-Progestogen therapy. 4th World Congress of Gynecological Endocrinology. Madonna di Campiglio, Italy, 12 to 19 February 1995.
 54. Redwine DB. Endometriosis persisting after castration: clinical characteristics and results of surgical management. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 405-13.
 55. Steinberg KK, Smith SJ, Thacker SB, Stroup DF. Breast cancer risk and duration of estrogen use: the role of study design in meta-analysis. *Epidemiology* 1994;5:415-21.
 56. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000;283:485-91
 57. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288:321-33
 58. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 291:1701-1712.
 59. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative re-analysis of data from 51 epidemiologic studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59
 60. Steinberg K, Thacker S, Smith S, Stroup DF, Zack MM, Flanders WD, et al. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991;265:1985-90
 61. Sellers T, Mink P, Cerhan J, Zheng W, Anderson KE, Kushi LH, et al. The role of hormone replacement therapy in the risk for breast cancer and total mortality in women with a family history of breast cancer. *Ann Intern Med* 1997;127:973-80.
 62. Hoskins K, Stopfer J, Calzone K, Merajver SD, Rebbeck TR, Garber JE, et al. Assessment and counseling for women with a family history of breast cancer. A guide for clinicians. *JAMA* 1995;273:577-85.
 63. Vassilopoulou-Sellin R, Asmar L, Hortobagyi G, Klein MJ, McNeese M, Singletary SE, et al. Estrogen replacement therapy after localized breast cancer: clinical outcome of 319 women followed prospectively. *J Clin Oncol* 1999; 17:1482-7.
 64. DiSaia P, Grosen E, Kurosaki T, Gildea M, Cowan B, Anton-Culver H. Hormone replacement therapy in breast cancer survivors: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1494-8.
 65. Cobleigh M, Berris R, Bush T, Davidson NE, Robert NJ, Sparano JA, et al. Estrogen replacement therapy in breast cancer survivors: a time for change. *JAMA* 1994;272:540-5.
 66. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writers Group. Published in *JAMA* 1995; Dec 6;274(21):1676.
 67. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605-13
 68. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy (HERS II). *JAMA* 2002;288:49-57
 69. Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med.* 2006;166:357-65
 70. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Scholfield PM. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. *BJOG* 2002; 109: 1056-62
 71. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-9
 72. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;305:1305-1314.
 73. Simon J, Hsia J, Cauley JA, Richards C, Harris F, Fong J, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: the Heart and Estrogen/ progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001;103:638-42.
 74. North American Menopause Society. A decision tree for the use of estrogen replacement therapy or hormone replacement therapy in postmenopausal women: consensus opinion of the North American Menopause Society. *Menopause* 2000; 7:76-86.
 75. Creinin M, Lisman R, Strickler R. Screening for factor V Leiden mutation before prescribing combination oral contraceptives. *Fertil Steril* 1999;72:646-51.
 76. Estrogen treatment in multiple sclerosis. Gold SM, Voskuhl RR. *J Neurol Sci.* 2009 Nov 15; 286(1-2):99-103.
 77. MacDonald AG, Murphy EA, Capell HA, Bankowska UZ, Ralston SH. Effects of hormone replacement therapy in rheumatoid arthritis: a double blind placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 1994;53:54-7. .
 78. Murase JE, Chan KK, Garite TJ, Cooper DM, Weinstein GD. Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and post partum. *Arch Dermatol.* 2005 May;141(5):601-6.
 79. Nevitt M, Felson D. Sex hormones and the risk of osteoarthritis in women: epidemiological evidence. *Ann Rheum Dis* 1996;55:673-6
 80. Sanchez-Guerrero J, Liang MH, Karlson EW, Hunter DJ, Colditz GA. Postmenopausal estrogen therapy and the risk

- for developing systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1995;122:430-3
81. Lieberman D, Kopernik G, Porath A, Lazer S, Heimer D. Subclinical worsening of bronchial asthma during estrogen replacement therapy in asthmatic post-menopausal women. *Maturitas* 1995;21:153-7.
 82. Lethaby A, Farquhar C, Sarkis A, Roberts H, Jepson R, Barlow D. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding [Cochrane review]. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2000(2): CD000402.
 83. [82]. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995;85:304-13
 84. Grodstein F, Colditz G, Stampfer M. Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study. *Obstet Gynecol* 1994;83:5-15
 85. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. *HERS II. JAMA* 2002;288:58-66.
 86. Rodriguez C, Patel A, Calle E, Jacob E, Thun M. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA* 2001;285:1460-5.
 87. Bosze P, Bast R, Berchuck A, Burke HB, Buller RE, Creasman WT, et al. Consensus statements on prognostic factors in epithelial ovarian carcinoma. Report of the Consensus Meeting organized by the European Society of Gynaecological Oncology, ESGO. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000;21:513-26.
 88. Edmons DK. Can hormone replacement therapy be used during medical therapy of endometriosis? *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 24-6.
 89. Redwine DB. Endometriosis persisting after castration: clinical characteristics and results of surgical management. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 405-13.
 90. Chingwundoh FI, Ryan P, Luesley T, Sui-Yum Ch. Renal and diaphragmatic endometriosis de novo associated with hormone replacement therapy. *J Urol* 1995;153: 380-1.
 91. Nanda K, Bastian L, Hasselblad V. Hormone replacement and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1999;93:880-8.
 92. Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, et al. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and subsequent incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Epidemiol* 1992;2:665-73.
 93. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2003;138:1-9.
 94. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, et al. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative hormone trial. *Diabetologia* 2004;47:1175-87.
 95. Bonds DE, Lasser N, Qi L, et al. The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: the Women's Health Initiative randomised trial. *Diabetologia* 2006;49:459-68.
 96. Salpeter SR, Walsh JME, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diab Obes Metab* 2006;8:538-54.
 97. Kernohan A, Sattar N, Hilditch T, et al. Effects of low-dose continuous combined hormone replacement therapy on glucose homeostasis and markers of cardiovascular risk in women with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol* 2007;66:27-34.
 98. Fenkci S, Fenkci V, Yilmazer M, Serteser M, Koken T. Effects of shortterm transdermal hormone replacement therapy on glycaemic control, lipid metabolism. C-reactive protein and proteinuria in postmenopausal women with type 2 diabetes or hypertension. *Hum Reprod* 2003;18: 866-70.
 99. Sattar N, Perera M, Small M, Lumsden MA. Hormone replacement therapy and sensitive C-reactive protein concentrations in women with type-2 diabetes. *Lancet*. 1999;354:487-488.
 100. Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, Welsh-Bohmer KA, Mayer LS, Steffens DC, et al. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. *JAMA* 2002;288:2123-9
 101. Estrogen Deficiency and Risk of Alzheimer's Disease in Women. *Annals Paganini-Hill and Victor W. Henderson* *Am J Epidemiol* 1994; 140:256-61.
 102. Schmidt R, Fazekas F, Reinhart B, Kapeller P, Fazekas G, Offenbacher H, Eber B, Schumacher M et al. (1996). "Estrogen replacement therapy in older women: a neuropsychological and brain MRI study". *J Am Geriatr Soc* 44 (11): 1307-13.
 103. Smith CA, McCleary CA, Murdock GA, Wilshire TW, Buckwalter DK, Bretsky P, et al. Lifelong estrogen exposure and cognitive performance in elderly women. *Brain Cogn* 1999;39:203-18.
 104. Conjugated Equine Estrogens and Incidence of Probable Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women, Women's Health Initiative Memory Study, *JAMA*, June 23/30, 2004
 105. Chang D, Kwan J, Timiras PS. Estrogens influence growth, maturation, and amyloid beta-peptide production in neuroblastoma cells and in a beta-APP transfected kidney 293 cell line. *Adv Exp Med Biol*. 1997;429:261-271.
 106. Geerlings MI, Launer LJ, de Jong FH, et al. Endogenous estradiol and risk of dementia in women and men: the Rotterdam Study. *Ann Neurol*. 2003;53(5):607-615.
 107. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, et al, for the Alzheimer's Disease Cooperative Study. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;283(8):1007-1015. Erratum in: *JAMA*. 2000;284(20):2597.
 108. Schunkert H, Jan Danser A.H., Hense HW, Frans H.M. et al. Effects of Estrogen Replacement Therapy on the Renin-Angiotensin System in Postmenopausal Women *Circulation*. 1997;95:39-45.
 109. Gilligan DM, Quyyumi AA, Cannon RO 3rd. Effects of physiological levels of oestrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women. *Circulation* 1994; 89: 2545-2551
 110. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L et al. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. *Hypertension* 1996; 28: 576-582
 111. Rosselli M, Imthurn B, Keller PJ, Jackson EK, Dubey RK. Circulating nitric oxide (nitrite/nitrate) levels in postmenopausal women substituted with 17 β -estradiol and norethisterone acetate. *Hypertension* 1995; 25: 848-853
 112. Sumino H, Ichikawa S, Kanda T et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women with essential hypertension increases circulating plasma levels of bradykinin. *Am J Hypertens* 1999; 12: 1044-1047
 113. Georg Nickenig, Anselm T. Bäumer, Christian Grohè, Stefan Kahlert, Kerstin Strehlow, Stephan Rosenkranz, Alexander Stäblein, Frank Beckers, Jos F. M. Smits, Mat J. A. P. Daemen, Hans Vetter, Michael Böhm. Estrogen Modulates AT1 Receptor Gene Expression In Vitro and In Vivo. *Circulation*. 1998;97:2197-2201.

114. The writing group for the PEPI trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. JAMA 1995; 273: 199–208.

115. Seely EW, Walsh BW, Gerhard MD, Williams GH. Estradiol with or without progesterone and ambulatory blood pressure in postmenopausal women. Hypertension. 1999;33:1190–1194

Adresa autora:

Terezija Mošković,
Specijalistička ginekološka ordinacija
"Mošković"
Sinđelićeva 40. 11000 Beograd,
Tel. 063 348 180;
Fax. 011 308 99 44;
e-mail: terezam@eunet.rs

| | |
|---------------------------------|-------------|
| Rad primljen: | 28.03.2011. |
| Rad prihvaćen: | 08.07.2011. |
| Elektronska verzija objavljena: | 21.10.2011. |

UDK 616-006.81-033.2 ; 616.411-006.6-089

ISSN 0350-2899, 36(2011) br.2 p.115-119

HIRURŠKO LEČENJE IZOLOVANIH METASTAZA MELANOMA U SLEZINI**SURGICAL TREATMENT OF ISOLATED METASTASIS OF MELANOMA IN THE SPLEEN**

*Saša Micković (1), Mihailo Bezmarević (1), Miroslav Mitrović (1), Darko Mirković (1), Marijan Novaković (2)
Nebojša Stanković (1), Irena Nikolić-Micković(3), Biserka Vukomanović-Đurđević(4)*

VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA, (1) KLINIKA ZA ABDOMINALNU I ENDOKRINU HIRURGIJU, (2) UPRAVA, (3) UNIVERZITETSKA DEČJA KLINIKA, BEOGRAD, (4) INSTITUT ZA PATOLOGIJU I SUDSKU MEDICINU, BEOGRAD

Sažetak: UVOD. Melanomi predstavljaju svega 1% svih malignih tumora i imaju izraziti potencijal za metastaziranje. Lokalizovana, odnosno solitarna metastaza melanoma u slezini je retka, ali je slezina značajno mesto za hematogenu diseminaciju kod bolesnika sa uznapredovalim stadijumom. Izolovane metastaze melanoma u digestivnom traktu su ređe, ali se opisuju. Organi koji su najčešće zahvaćeni, jesu kolon, želudac, tanko crevo. Odavno je poznato hirurško lečenje metastaza melanoma. **PRIKAZ SLUČAJA.** Kod bolesnice u starosnoj dobi od 48 godina, zbog postojanja sumnjivog pigmentnog mladeža na zadnjoj strani baze vrata levo, učinjena je njegova ekscizija, koja je patohistološki potvrđena kao melanom. U sklopu primarne operacije učinjena je funkcionalna disekcija limfnih žlezda leve lateralne strane vrata. Nakon 18 meseci od operacije, zbog pojave malaksalosti i bolova pod levim rebrarnim lukom, urađen je ultrazvučni (US) pregled abdomena i kompjuterizovana tomografija (CT) abdomena i endokranijuma, gde je nađeno postojanje multiplih metastaza u slezini. Nalaz na ostalim organima u trbuhu i endokranijumu bio je uredan, bez vidljivih metastatskih promena. Nakon preoperativne pripreme, bolesnica je operisana, učinjena je splenektomija, a definitivni patohistološki pregled potvrdio je postojanje metastatski uvećane i izmenjene slezine. Postoperativni tok je protekao uredno, bez komplikacija. Po odluci konzilijuma, bolesnica je praćena, i nakon 6 meseci kontrolni CT pregled abdomena i endokranijuma pokazao je uredan nalaz. **ZAKLJUČAK.** Hirurški tretman metastaza melanoma u abdomenu je često palijativan, međutim u pojedinim izolovanim slučajevima hirurgija obezbeđuje duže preživljavanje. Kod uznapredovalog stadijuma melanoma, naročito kada je metastatska promena lokalizovana samo u jednom organu, kao u ovom prikazanom slučaju, hirurško lečenje predstavlja terapiju izbora. Metastaze su hirurški odstranjene, uz nadu za dužim preživljavanjem.

Ključne reči: melanom, metastaza, slezina, digestivni trakt, splenomegalija.

Summary: INTRODUCTION. Melanoma represents only 1% of all malignant tumours and has a distinct potential for metastasis. Localized or solitary metastasis of melanoma in the spleen is rare, but the spleen takes an important place for haematogenous dissemination in patients with advanced stage of melanoma. Isolated metastases of melanoma in the gut are rare, but they can be described. The organs that are the most commonly affected are colon, stomach, small intestine. Surgical treatment of metastatic malignant melanoma has been known for ages. **CASE REPORT.** A female aging 48 had an excision of a suspicious pigmented mole on the back left base of the neck that was histopathologically confirmed as melanoma. Within the primary surgery, functional dissection of the lymph glands in the left lateral side of the neck was performed. After 18 months from the operation, due to fatigue and abdominal pain under the left rib arch, the patient underwent ultrasonography (US) of the abdomen and computed tomography (CT) scans of the abdomen and the endocranium whereby the existence of multiple metastases in the spleen was found. The findings on the organs in the abdomen and the endocranium were normal, without metastasis. After preoperative preparation we made splenectomy and definitive histopathological examination confirmed the enlarged and metastatic modified spleen. The postoperative course was uneventful, without any complications. On the council's decision, the patient was monitored, and after a follow-up of 6 months, the control endocranial and abdominal CT scans showed normal findings. **CONCLUSION.** Surgical treatment of metastatic melanoma in the abdomen is often palliative, but in some isolated cases, surgery provides good survival. In advanced stages of melanoma, especially when metastases are localized only in one organ, as shown in this case, surgery is the treatment of choice. Metastases are surgically removed with a hope that it will provide a longer survival.

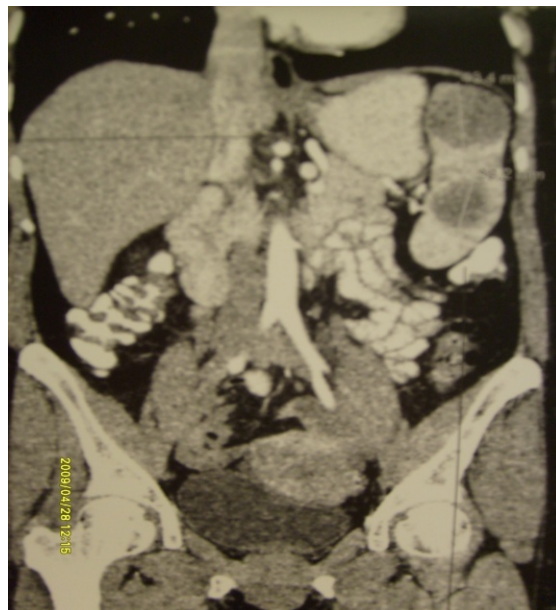
Key words: melanoma, metastasis, spleen, digestive tract, splenomegaly.

UVOD

Melanomi predstavljaju svega 1% svih karcinoma, a najveća učestalost je kod belaca [1,2]. Prve kriterijume i stejdžing sistem za melanome definisao je "Američki Komitet za Rak" (American Joint Committee on Cancer) [3]. Melanom ima izraziti potencijal za metastaziranjem [4]. Lokalizovana odnosno solitarna metastaza melanoma u slezini je retka, ali je slezina značajno mesto za hematogenu metastazu kod bolesnika sa uznapredovalim stadijumom melanoma [5-7]. Slezinska metastaza solidnog tumora u parenhimu se definiše kao lezija koja može nastati u sklopu multivisceralne diseminacije malignog tumora ili kao solitarna lezija [5]. Izolovane metastaze melanoma u digestivnom traktu su ređe, ali se opisuju, a od organa koji su najčešće zahvaćeni su kolon, želudac i tanko crevo [8]. Hirurško lečenje metastaza melanoma je odavno poznato [6].

PRIKAZ SLUČAJA

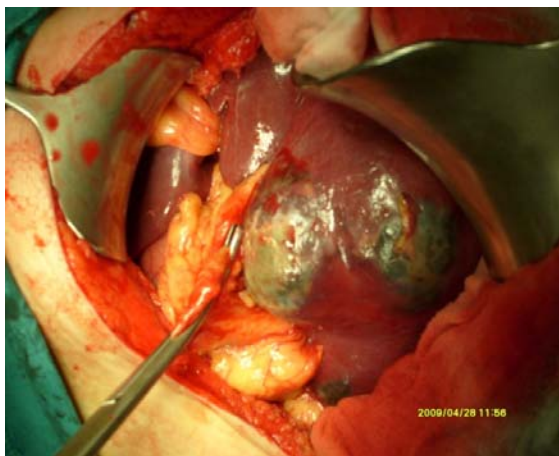
Bolesnici u starosnoj dobi od 48 godina je hirurškim putem odstranjen melanom lokalizovan na zadnjoj strani baze vrata u Klinici za plastičnu hirurgiju Vojnomedicinske akademije. Tom prilikom je učinjena ekscizija sumnjivog pigmentovanog mladeža sa lokalnom rekonstruktivnom operacijom od strane plastičnog hirurga. Patohistološki dijagnoza govorila je u prilog malignom melanomu u stadijum pT4b (Clark V, Breslow 6). Nakon toga, na Klinici za maksilofacijalnu hirurgiju Vojnomedicinske akademije učinjena je funkcionalna disekcija leve lateralne strane vrata. Osamnaest meseci od te operacije, bolesnica se javila na kontrolni pregled zbog pojave malaksalosti i povremenih bolova pod levim rebranim lukom. U kliničkom nalazu konstatovana je bila bolna osetljivost u levom hipohondrijumu sa splenomegalijom od 4 cm pod levim rebranim lukom. Osnovne laboratorijske analize bile su u referentnim vrednostima. Na US pregledu abdomena videne su hipoehogene nodularne promene u slezini. Bolesnica je konzilijarno razmatrana, indikovano je CT pregled abdomena, grudnog koša i endokranijuma. Na CT-u abdomena nađeno je da su jetra i slezina bile uvećane i da u slezini postoji nekoliko hipodenznih promena, kako nativno tako i postkontrastno, koje su po svojim karakteristikama, obzirom na osnovnu bolest, govorile u prilog sekundarnih depozita (Slika 1). Ostali nalaz u abdomenu, grudnom košu i endokranijumu bio je uredan, bez sekundarnih depozita.



Slika 1. Multiple promene u slezini, jasno ograničene

Konzilijarno je odlučeno da se učini hirurška intervencija. Nakon kraće preoperativne pripreme, bolesnicu smo operisali. Intraoperativno smo našli uvećanu slezina promera oko 22x15 cm sa tri metastaze crne boje, meke konzistencije promera od 4 do 6 cm, koje prominiraju sa parijetalne strane slezine (Slika 2). U hilusu slezine bila je prisutna uvećana limfna žlezda promera oko 15 mm. Makroskopski nalaz na ostalim organima u trbuhu bio je uredan. Mobilisali smo slezinu, nakon izolovanog preparisanja i ligiranja slezinske vene i arterije, njih smo presekli i načinili splenektomiju, sa ekstirpacijom limfnih žlezda iz hilusa slezine i resekcijom repa pankreasa (Slika 3,4).

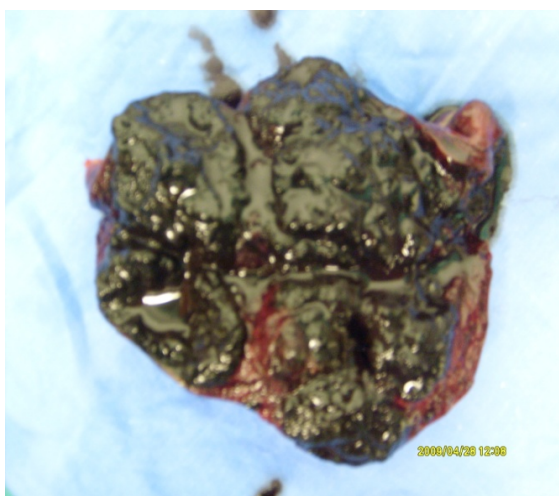
Definitivni patohistološki pregled je potvrdio postojanje metastaza melanoma u slezini (Slika 5,6). Postoperativni tok je protekao uredno, bez komplikacija, a bolesnica je otpuštena devetog postoperativnog dana. Konzilijarno je odlučeno dalje praćenje bolesnice. Kontrolni CT pregled abdomena, grudnog koša i endokranijuma nakon šest meseci pokazao je uredan nalaz, bez sekundarnih depozita.



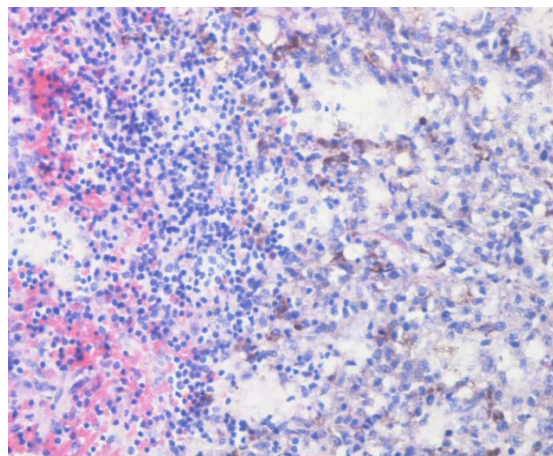
Slika 2. Metastaze sa parijetalne strane slezine



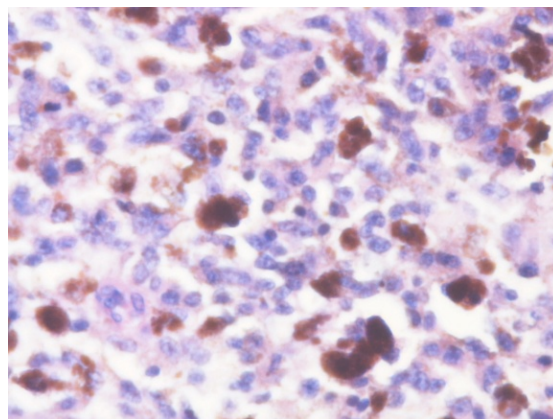
Slika 3. Metastaze sa visceralne strane slezine



Slika 4. Uzdužan presek metastatski izmenjene slezine



Slika 5. Granični prelaz tkiva slezine sa i bez melanoma (HE x 20)



Slika 6. Metastatski depozit sačinjen od melanomskih ćelija (HE x 40)

DISKUSIJA

Prvi podaci o hirurškom lečenju metastaze melanoma u limfnoj žlezdi datiraju iz 1851. godine [9], dok Norris [10] 1857. godine prvi opisuje široku eksciziju primarnog melanoma sa ciljem prevencije recidiva. Najveća učestalost melanoma je kod belaca sa tendencijom stalnog porasta i najvećom incidencijom u Australiji i Novom Zelandu i prevalencijom od 37.7 odnosno 29.4/100.000 u korist muškaraca u odnosu na ostali deo sveta i Severne Amerike, gde je odnos 6.4 odnosno 11.7/100.000 u korist žena [1,2]. Godišnje umre oko 48000 bolesnika zbog melanoma [2].

Metastaza melanoma često je praćena nespecifičnim simptomima u gastrointestinalnom traktu, a svega 1.5% do 4.4% ima simptomatske metastaze [11]. Na autopsijskim pregledima nađeno je da preko 60% bolesnika sa melanomom ima

metastazu [12]. Najčešći uzrok smrtnog ishoda kod bolesnika sa melanomom je posledica diseminovane bolesti [8,13]. Samo je 7% bolesnika sa metastatskim promenama pogodno za resekciju, pri čemu je stopa 5-godišnjeg preživljavanja 6%, dok u slučaju kompletne resekcije preživljavanje iznosi 25% [8,14]. Jedino autopsijske serije mogu istinski utvrditi učestalost metastaza u slezini kod bolesnika koji boluju od malignih tumora. Razlog leži u tome što mnoge metastaze ne daju nikakve simptome, a kada je u pitanju slezina koja ima veliku funkcionalnu rezervu, rano otkrivanje metastaza je još teže [6]. Na autopsijskim serijama metastaze malignih tumora u slezini se nalaze u rasponu od 1.1% do 9.8%, pri čemu su maligni tumori želuca, dojke, pluća, ovarijuma i melanomi kože najčešći [6,7,15]. Izolovane metastatske promene u slezini se javljaju u učestalosti od 1% do 5%, dok se na autopsijskim serijama metastaze melanoma kože u slezini javljaju u preko 30% [6,7]. Današnji zlatni standard za dijagnostiku melanoma IV stadijuma je preoperativna "imaging" dijagnostika radi evaluacije bolesnika za potencijalnu metastazektomiju, a za precizniju detekciju okultih metastaza je pozitrionska emisiona tomografija (PET), sa senzitivnošću od 88% i specifičnošću od 91% [16]. U slučaju da je bolesnik nepogodan za hiruršku resekciju metastaza melanoma, standardna terapija je hemoterapija i imunoterapija, sa ili bez hirurgije [13]. Međutim, i pored visokog pozitivnog odgovora primenom kombinovane hemoterapije, od 20-30%, dužina preživljavanja i dalje ostaje pod znakom pitanja [12,13]. Ollila i sar. [17] su prikazali da 124 operisanih bolesnika sa metastazom melanoma u gastrointestinalnom traktu njih 67% su radikalno operisani, a 33% su imali jedino palijativnu hiruršku proceduru. Srednje vreme preživljavanja za bolesnike koji su radikalno operisani bilo je 48.9 meseci, u poređenju sa bolesnicima koji su palijativno operisani i grupe koja je tretirana ne hirurški od 5.7 meseci. Petogodišnje preživljavanje u grupi radikalno operisanih bolesnika bilo je 41%. Istraživači iz Američkog Instituta za rak "John Wayne" razvili su hipotezu da citoreduktivna hirurgija metastatske bolesti melanoma i imunosupresija može kod bolesnika pojačati sopstveni imuni odgovor. Isti autori navode da je stopa preživljavanja kod bolesnika u IV stadijumu 4-8 meseci [17]. Jedan od bitnih faktora koji utiče na preživljavanje kod bolesnika sa melanomom je period koji protekne od primarne dijagnoze melanoma do razvoja metastaza u gastrointestinalnom traktu, a to je period ne manje od 2 godine [18]. U IV stadijumu melanoma lokalizacija udaljenih metastaza i nivo serumske laktat

dehidrogenaze (LDH) su najznačajniji faktori u prognozi [19].

U lietraturi je opisano svega oko 40 slučajeva sa izlovanim metastazama malignih tumora u slezini [5,7,20,21].

ZAKLJUČAK

Hirurški tretman metastaza melanoma u abdomenu je često palijativan. Međutim, u pojedinim izolovanim slučajevima hirurgija obezbeđuje dobro preživljavanje. Kod uznapredovalog stadijuma melanoma, naročito kada je metastatska promena lokalizovana samo u jednom organu, kao u ovom prikazanom slučaju, hirurgija predstavlja jednu od osnovnih terapijskih opcija. Metastazu smo odstranili hirurški uz nadu da ćemo obezbediti dugotrajnije preživljavanje.

LITERATURA

1. Parkin M, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74-108.
2. Lucas R. Global Burden of Disease of Solar Ultraviolet Radiation, Environmental Burden of Disease Series, July 25, 2006; No. 13. News release, World Health Organization.
3. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17 600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001;19:3622-34.
4. Lee ML, Tomsu K, Von Eschen KB. Duration of survival for disseminated malignant melanoma: results of a meta-analysis. *Melanoma Res* 2000;10:81-92.
5. Lam KY, Tang V. Metastatic tumors to the spleen: a 25-year clinicopathologic study. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:526-30.
6. Berge T. Splenic metastases: frequencies and patterns. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1974;82:499-506.
7. Kraus MD, Fleming MD, Vonderheide RH. The spleen as a diagnostic specimen: a review of 10 years' experience at two tertiary care institutions. *Cancer* 2001;91: 2001-9.
8. Sharpless M, Gupta D. Surgery for Metastatic Melanoma. *Semin Surg Oncol* 1998;14:311-8.
9. Recurrence of a melanotic tumor: removal. *Lancet*. 1851;1:622-3.
10. Norris W. Eight Cases of Melanosis With Pathological and Therapeutic Remarks on That Disease. London, England: Longman, Brown, Green, Longman, and Roberts; 1857.
11. McLoughlin J, Zager J, Sondak V, Berk L. Treatment Options for Limited or Symptomatic Metastatic Melanoma. *Journal of the Moffitt Cancer Center*. 2008;15:3-4.
12. Blecker D, Abraham S, Furth E, Kochman M. Melanoma in the gastrointestinal tract. *American Journal of Gastroenterology* 1999;94: 3427-33.
13. Stoeter D, de Liguori N, Marshal E, Poston GJ, Wu A. Extensive necrosis of visceral melanomametastases after immunotherapy. *World Journal of Surgical Oncology* 2008; 6:30-3.
14. Wood TF, DiFronzo LA, Rose DM, Haigh PI, Stern SL, Wanek L, Essner R, Morton DL. Does Complete Resection of Melanoma Metastatic to Solid Intra-Abdominal Organs Improve Survival? *Ann Surg Oncol* 2001; 8:658-6.

15. Lam KY, Tang V. Metastatic tumors to the spleen: a 25-year clinicopathologic study. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:526-30.
16. Finkelstein SE, Carrasquillo JA, Hoffman JM, et al. A prospective analysis of positron emission tomography and conventional imaging for detection of stage IV metastatic melanoma in patients undergoing metastasectomy. *Ann Surg Oncol* 2004;11(8):731-8.
17. Ollila DW, Essner R, Wanek LA, Morton DL. Surgical resection for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. *Arch Surg.* 1996;131:975-80.
18. Caputy GG, Donohue JH, Goellner JR, Weaver AL. Metastatic melanoma of the gastrointestinal tract. *Arch Surg* 1991;126:1353-8.
19. JA Vargo, K Tanabe. Surgical management of melanoma. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009;23:565-81.
20. Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, et al. Melanoma Study Group of the Mayo Clinic Cancer Center. Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo Clin Proc* 2007;82:364-80.
21. Klinger PJ, Smith SL, Abendstein BJ, Hinder RA. Hand-assisted laparoscopic splenectomy for isolated splenic metastasis from an ovarian carcinoma: a case report with review of the literature. *Surg Laparosc Endosc* 1998;8:49-54.

Adresa autora:

Saša Micković
Vojnomedicinska akademija, Beograd
Klinika za abdominalnu i endokrinu
hirurgiju,
tel. 011-216-40-30
mob. tel. 064-401-65-93
e-mail: mcsachanet@yahoo.com

| | |
|---------------------------------|-------------|
| Rad primljen: | 07.04.2011. |
| Rad prihvaćen: | 11.07.2011. |
| Elektronska verzija objavljena: | 21.10.2011. |

UDK 618.14-007.1-06 ; 618.32

ISSN 0350-2899, 36(2011) br.2 p.120-125

SKRIVENA KONGENITALNA MALFORMACIJA UTERUSA I TRUDNOĆA

HIDDEN CONGENITAL UTERUS MALFORMATION AND PREGNANCY

Marko Maksimović, Mirjana Bogavac

KLINIČKI CENTAR VOJVODINE, KLINIKA ZA GINEKOLOGIJU I AKUŠERSTVO, NOVI SAD

Sažetak: U radu je dat prikaz slučaja uspešno okončane trudnoće u 36-toj NG koja je završena carskim rezom. Intraoperativno je utvrđeno postojanje kongenitalne anomalije, uterus duplex, koje je rezultat nepotpunog spajanja Milerovog kanala. Ova anomalija nije tako ratka pojava. Najčeće se otkriva u okviru lečenja steriliteta ili kod pacijentkinja koje su imale spontane pobačaje. Dijagnoza se postavlja pomoću ultrazvuka, a ponekad, kao što je ovde slučaj u toku carskog reza. Porođaj je obično pre termina, uz moguće teškoće kao što je zastoj u rastu ploda i/ili smanjenje količine plodove vode koje upućuju na hitno završavanje trudnoće što je prikazano u radu. Ipak, uz adekvatan pristup, dijagnostiku i tretman, ovakve trudnoće se mogu završiti vrlo uspešno rođenjem vitalnog ploda, kao što je ovde bio slučaj. Iz tih razloga ističe se potreba pravovremenog dijagnostikovanja u ovakvim prilikama (UZ, MRI, histeroskopija, laparoskopija) u cilju ispravnog stava terapeuta u kontroli i vođenju ovakvih rizičnih trudnoća, kako bi se trudnoća održala što bliže terminu porođaja.

Ključne reči: kongenitalne malformacije uterusa, trudnoća, dijagnostika, porođaj

Summary: This paper presents a successfully completed pregnancy in the 36 GW, which ended by Caesarean section. The existence of congenital anomaly uterus duplex as a result of an incomplete merge of Muller's channel was revealed intraoperatively. This anomaly is not a rare phenomenon. Most often it is revealed during the treatment of sterility or in patients who had spontaneous abortions. Diagnosis is set by ultrasound, and sometimes, as in this case, during the Cesarean section. Childbirth is usually a pre-term one, with possible difficulties such as a delay in growth and/or reduced amniotic fluid volume which indicates an urgent completion of pregnancy, which is described here. However, with adequate approach, diagnosis and treatment these pregnancies can be ended successfully by giving a vital childbirth, as was the case here. For these reasons there is a need for proper diagnosis in such situations (US, MRI, hysteroscopy, laparoscopy) for a therapist to take control and management of these high-risk pregnancies, in order to maintain the pregnancy closer to term delivery.

Key words: congenital uterine malformations, pregnancy, diagnostic, delivery

UVOD

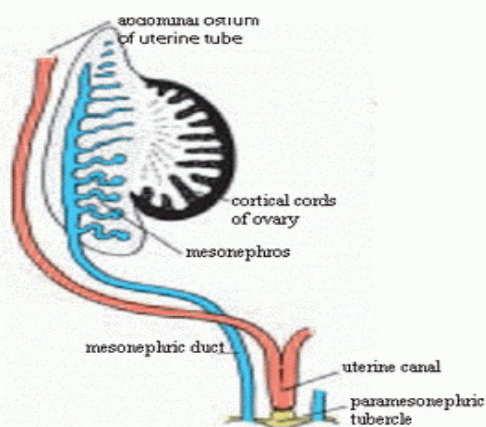
Uterus dupleks predstavlja kongenitalnu anomaliju materice. Nastaje kao rezultat nepotpunog spajanja Miler-ovog (Müller) kanala. Žene sa ovakvom matericom imaju veće šanse za prevremeni porođaj, prevremeno prsnuće plodovih ovojaka, karličnu prezentaciju ili pak kosi položaj ploda, produženo treće porođajno doba, a češći su i slučajevi završavanja porođaja carskim rezom. Uzrok nastanka ovih anomalija je multifaktorijalan i nije u potpunosti poznat. Etiologija je poligenetske prirode [1]. Pri tome žene sa anomalijama Miler-ovog kanala imaju normalan kariotip (46 XX) u 92% slučajeva, a abnormalan u svega 7,7% [2]. U današnje vreme se postavlja dijagnoza ultrazvučnim

pregledom, naročito 3D ultrazvukom, a magnetna rezonanca predstavlja zlatni standard [3,4,5].

EMBRIONALNI RAZVITAK

Paramezonefritički duktus (Miler-ov kanal) razvija se u glavni genitalni kanal žena. U početku, tri dela se mogu prepoznati u svakom kanalu: a) kranijalni vertikalni deo koji se otvara u abdominalnu duplju, b) horizontalni deo koji ukršta mezonefritički kanal i c) kaudalni vertikalni deo koji se spaja sa svojim susednim parom sa druge strane. Slika 1. Kongenitalne anomalije ženskog reproduktivnog trakta su obično klasifikovane u tri glavne kategorije: agenezija i hipoplazija, lateralno spajanje defekta i medijalno spajanje defekta [6]. U novije vreme poja-

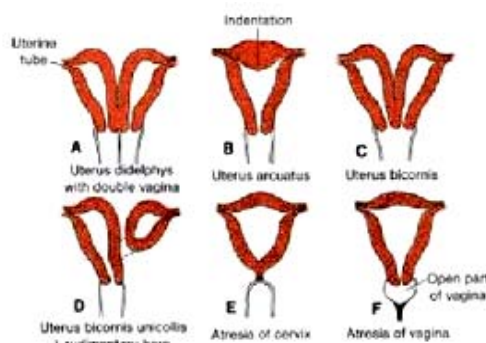
vila se i četvrta grupa od fetusa izloženih dietilstilbestrolu (DES) in utero (DES je sintetski nesteroidni estrogen; od 1940-tih do 1970-tih je prepisivan trudnicama, jer se pogrešno verovalo da smanjuje rizik od komplikacija u trudnoći i pobačaja; dokazano je da ima teratogeni efekat, te da uzrokuje malformacije dece oba pola in utero;[7].



Slika 1. Genitalni kanal kod žena na kraju drugog meseca razvoja gde se uočava paramezonefritički (Miler-ov) tuberkul i formacija uterinog kanala (preuzeto od Thomas W. Sadler: Langman's Medical Embryology. 2005;14:341-343)

Agenezija i hipoplazija se mogu desiti unutar bilo koje Miler-ove strukture. Bočni združeni defekti se dešavaju zbog izostanka migracije jednog Miler-ovog kanala, spajanja Miler-ovih kanala ili apsorpcije septuma između kanala. To je najčešća kategorija defekata i može rezultirati asimetričnim ili simetričnim i neobstruktivnim ili obstruktivnim strukturama [8]. Posledice ovih lezija mogu uzrokovati opstrukciju menstrualnog sadržaja [6].

Duplikacije uterusa rezultat su nedostatka spajanja paramezonefritičkog kanala u lokalnoj regiji ili duž cele linije spajanja. U izraženoj formi, uterus je u celosti dupli, (uterus dydelphis), u manje ozbiljnoj formi samo je blago srastao u sredini fundičnog dela, (uterus arcuatus). Jedna od relativno čestih anomalija je uterus bicornis, gde uterus ima dva roga koji polaze iz zajedničke vagine. U pacijentkinja sa delimičnom ili potpunom atrezijom paramezonefritičkog kanala, rudimentni deo predstavljen je kao dodatak dobro razijenoj strani. Kako lumen obično ne komunicira sa vaginom, komplikacije su česte (uterus bicornis unicollis sa rudimentnim rogom). Ako atrezija uključuje obe strane, može da postoji i atrezija cerviksa. Ako izostane spajanje sinovaginalnog bulbosa ili izostane njegov razvitak, nastaje dupla vagina ili atrezija vagine [9]. Slika 2.



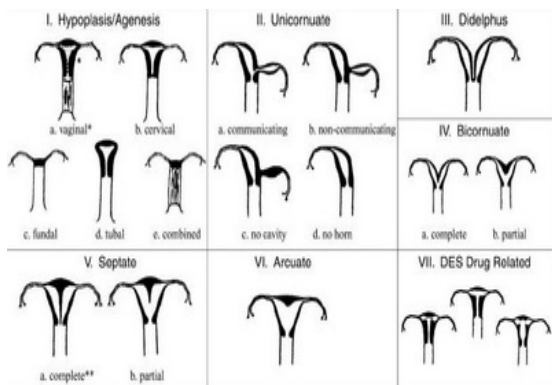
Slika 2. Glavne abnormalnosti uterusa i vagine uzrokovane prisustvom uterinog septuma ili obliteracijom lumena uterinog kanala (preuzeto od Thomas W. Sadler: Langman's Medical Embryology. 2005;14:341-343)

INCIDENCA, ZANAČAJ I POSLEDICE KONGENITALNIH ANOMALIJA MATERICE

Incidenca kongenitalnih uterinih anomalija u fertilnoj populaciji je 3,2% od kojih se u 5% nalazi uterus bicornis [10].

Najčešće anomalije pored uterus bicornis, su uterus septus i uterus didelphys, a sa uterus unicornis čine 3% svih malformacija [11]. Posledice uterinih malformacija mogu biti primarna neplodnost, endometrioza i udruženost sa anomalijama urinarnog trakta [11].

Uterus bicornis ne dovodi uvek do komplikacija kao što su pobačaj, zastoj u rastu ili prevremeni porođaj i nije potrebna uvek operativna korekcija [10]. Uterus bicornis može biti kompletan (bicollis) ili delimičan (unicollis). Uterus bicornis sa dubokom bifurkacijom približava se uterus-u didelphys-u. Što je dublja bifurkacija, to je slabija šansa za održavanjem trudnoće. Malformacije uterusa mogu da ostanu neprepoznate i da budu tek otkrivene u toku dijagnostičkih ili terapijskih postupaka u okviru ispitivanja neplodnosti ili u porođaju [11]. Slika 3



Slika 3. Klasifikacija anomalija Müller-ovog kanala prema američkom udruženju za reproduktivnu medicinu (preuzeto od http://www.gfmer.ch/genetic_diseases_v2/gendis_detail_list.php?offset=15&cat3=988)

Kongenitalne anomalije dovode do tipičnih i zajedničkih komplikacija: 1) pre trudnoće - dispareunija i sterilitet; 2) u toku trudnoće - može nastati blizanačka trudnoća u svakom rogu, pobačaj (zbog uterusne hipoplazije ili decidualne hemoragije) i nepovoljni položaji ploda (kosi, poprečni, stav zatkom); 3) u toku porođaja - preveremni porođaj i prevremena ruptura plodovih ovojnica (uzrokovana hipoplazijom materičnog mišića ili cervikalnim rigiditetom), česta je primarna inercija materice (slabi primarni porođajni trudovi), a za očekivati je i nepravilno treće porođajno doba (faza izlaska posteljice) [12,13].

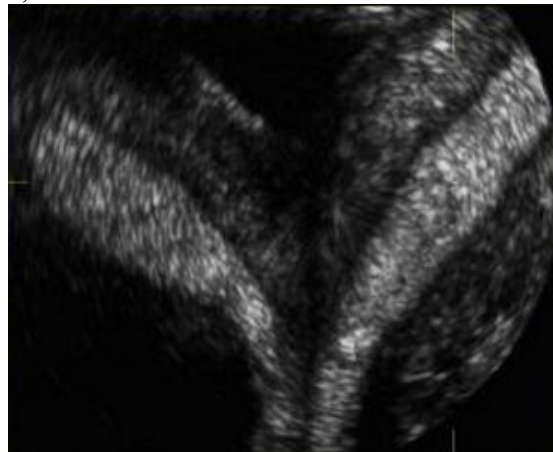
Uočeno je da trudnice sa kongenitalnim uterinim anomalijama imaju čak i nešto viši krvni pritisak nego žene sa normalnim anatomskim izgledom materice [3]. Porast krvnog pritiska kod trudnica sa malformacijama uterusa je posledica izmenjene uterine cirkulacije, što dovodi do smanjenog snabdevanja krvlju placente i posledičnog intrauterinog zastoja u rastu ploda [14]. Ova pojava povišenog krvnog pritiska može se tumačiti i kompenzatornim mehanizmom potrebnim da se omogući dovoljno snabdevanje krvlju posteljice i ploda [14].

DIJAGNOSTIKA

Dijagnoza kongenitalnih malformacija se najčešće postavlja prilikom ultrazvučnog pregleda, a ponekad i u toku samog porođaja (carki rez).

Kongenitalne malformacije uterusa se mogu ustanoviti standardnim dvodimenzionalnim ultrazvučnim aparatom. U novije vreme sve veće prisustvo trodimenzionalnih i četvorodimenzionalnih ultrazvučnih aparata je omogućilo trodimenzionalnu/četvorodimenzionalnu sliku ute-

rusne šupljine uz vizualizaciju spoljnih kontura uterusa [3]. U pojedinim slučajevima, kada je potrebna precizna diferencijacija uterusne anomalije, magnetna rezonanca predstavlja zlatni standard, jer je specifična i senzitivna [5]. Slike 4, 5, 6

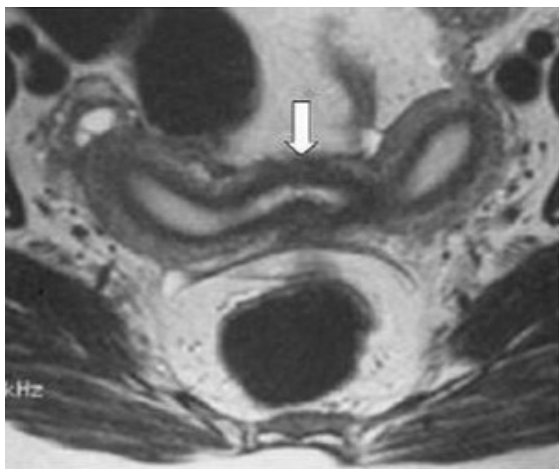


Slika 4: Dvodimenzionalni ultrazvučni snimak duple materice (preuzeto od http://www.gfmer.ch/genetic_diseases_v2/gendis_detail_list.php?offset=15&cat3=988)



Slika 5: Trodimenzionalni ultrazvučni snimak duple materice (preuzeto od http://www.gfmer.ch/genetic_diseases_v2/gendis_detail_list.php?offset=15&cat3=988)

Hirurške intervencije (histeroskopija i laparoskopija) su indikovane kod pacijentkinja u okviru dijagnostičkih protokola steriliteta, kod pacijentkinja sa pelvičnim bolom, endometriozom, opstruktivnim anomalijama, habitualnim pobačajima i prevremenim porođajima [6].



Slika 6 : Snimak magnetne rezonance duple materice (preuzeto od http://www.gfmer.ch/genetic_diseases_v2/gendis_detail_list.php?offset=15&cat3=988)

CILJ RADA

Cilj rada je da se prikaže slučaj uspešno završene trudnoće, gde je intrapartalno dijagnostikovana kongenitalna malformacija uterusa.

PRIKAZ SLUČAJA

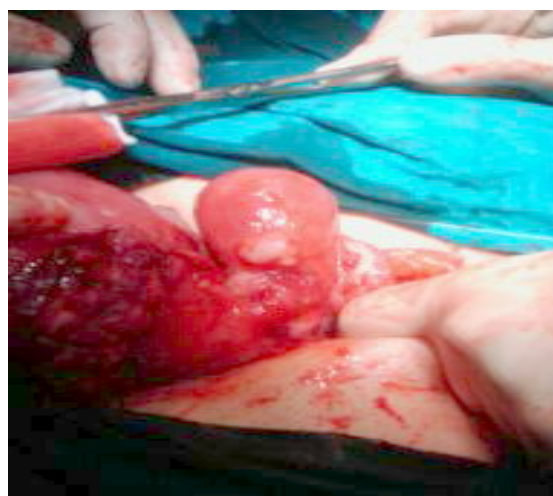
Pacijentkinja N.G, stara 32 godine u 36-toj nedelji gestacije (NG), primljena je na Kliniku za ginekologiju i akušerstvo u Novom Sadu zbog dijagnostikovanog intrauterinog zastoja u rastu ploda (IUGR). Iz anamnestičkih podataka se izdvaja: menarha u 12-toj godini života, uz redovne menstrualne cikluse na 28 dana. Imala je 2 spontana pobačaja pre 10 godina u ranim nedeljama gestacije. Aktualna trudnoća je bila urednog toka do 30 NG, osim oskudnog krvarenja u početku trudnoće, zbog čega je uzimala Utrogestan kratko vreme. Redovno se kontrolisala (urađen je prenatalni skrining u 12-toj, kao i specijalizovani ultrazvučni pregled u 20-toj NG). Dijagnostikovana je uredan morfolodinamski razvoj ploda do 30 NG. Tada je primećen zastoj rasta ploda i lako smanjena količina plodove vode (AFI 50). U trudnoći je sve vreme bila normotenzivna (TA 130/70 mmHg). Laboratorijski parametri su bili u fiziološkim granicama. Pri ultrazvučnom pregledu u 34 NG ponovo je potvrđen zastoj u rastu ploda, koji je na osnovu biometrijskih parametara odgovarao 32 NG.

Na redovnom pregledu u 36 NG konstatovan je zastoj u rastu ploda, koji je odgovarao na osnovu ultrazvučnih parametara trudnoći od 33 NG.

Zbog zastoja u rastu ploda i smanjene količine plodove vode, trudnoća je završena carskim rezom. Rođeno je živo žensko dete telesne mase 2180g i telesne dužine 44cm, sa oskudnom količinom plodove vode i pupčanikom dužine oko 60cm sa 3 krvna suda. Tokom revizije operativnog polja uočeno je da pacijentkinja ima dupli uterus (uterus duplex). Aktualna trudnoća se nalazila u desnom uterusu koji je oblikom i veličinom odgovarao 33 NG. Sa desne strane vidljiva adneksa bila su urednog izgleda i veličine za gestaciju. Levi uterus se prikazao tek u toku carskog reza, a nakon ekstrakcije ploda iz desnog uterusa i bio je dimenzija oko 5x4cm, a sa čije leve strane se uočavaju leva adneksa odgovarajućeg oblika i veličine. Kasnijim pregledom, nakon skidanja konaca, ustanovljeno je da postoji samo jedan cervikalni kanal. Slika 7, 8.



Slika 7 : Intraoperativni snimak duple materice (autori)



Slika 8 : Intraoperativni snimak duple materice (autori)

Nakon operacije pacijentkinja je prvi put saznala da ima dve materice. 7 dana nakon operacije dolazi na kontrolni pregled, gde je načinjen 2D ultrasonografski snimak koji pokazuje da postoje dve materice sa jednim cervikalnim kanalom. Slika 8,9.



Slika 9 : Dvodimenzionalni ultrazvučni snimak duple materice (autori)



Slika 10: Dvodimenzionalni ultrazvučni snimak duple materice (autori)

DISKUSIJA

Prikaz slučaja ukazuje na mogućnost da ultrazvučno dijagnostikovani intrauterini zastoja rasta ploda i smanjena količina plodove vode mogu

da pobude sumnju da se radi i o nekoj anomaliji materice.

Anomalije materice ne sreću se svakodnevno u akušerskoj praksi, ali one mogu znatno uticati na tok i ishod trudnoće. Istraživanja Santanu-a i Samia-a [11], pokazuju da je incidenca kongenitalnih uterinih anomalija u fertilnoj populaciji 3,2% od kojih je 5% uterus bicornis. Potomstvo majki sa anomalijom materice tipa uterus bicornis imaju četiri puta veći rizik za nastanak kongenitalnih anomalija, naročito nazalne hipoplazije, nego deca majki bez anomalija [15]. Anomalije vrlo često ostaju neprepoznate, a prvi put se dijagnostikuju u okviru ispitivanja steriliteta, u toku spontanog pobačaja ili pak u toku trudnoće, prilikom ultrazvučnog pregleda, kada se konstatuje plod u jednoj materici. Nekada, čak se prvi put ova anomalija dijagnostikuje i u toku porođaja, kao u prikazanom slučaju. Prikazi slučaja u literaturi [4,16] ukazuju na pojavu da su uterus bicornis i druge anomalije materice najčešće bile dijagnostikovane u okviru ultrazvučnog pregleda u toku trudnoće, posebno kod rizičnih trudnoća ili, pak, u okviru dijagnostičkih i terapijskih procedura (laparoskopski, histeroskopski) kod pacijentkinja sa problemom steriliteta i prethodnim spontanim pobačajima ili prevremenim porođajima, a nekada i intraoperativno, kao u prikazanom slučaju.

Posledice anomalije materice, kao što je uterus bicornis, mogu biti zastoj u rastu ploda i karlična prezentacija kao i kosi položaj ploda [16]. Zbog smanjenog volumena uterusa, fetus nije u mogućnosti da se pravilno rotira i dostigne punu veličinu i gestacijsku starost, što najčešće kao posledicu ima preveremeno rođenje. Takođe i posteljica nije u mogućnosti da odgovori na zahteve ploda, te dolazi i do posledičnog zastoja u rastu. U literaturi se navodi i nešto viši krvni pritisak kod trudnica sa anomalijama materice. [14] Povišen krvni pritisak je najverovatnije kompenzatorni mehanizam, potreban da omogući dovoljno snabdevanje krvlju posteljice i ploda [14]. Iskustvo autora [16] ukazuje da se veliki broj trudnoća kod ove anomalije uterusa završava carskim rezom zbog zastoja u rastu ploda, vrlo česte karlične prezentacije, a nekada i preeklampsije.

Dijagnostički, ponekad i terapijski postupak van graviditeta obuhvatao bi primenu histeroskopije, laparoskopije i/ili intraoperativnih metoda u slučaju septiranog uterusa, uterusa arkuatusa, uterusa didel-fisa i vrlo retko uterusa bikornisa. Ukoliko kod ovih pacijentkinja dođe do trudnoće, neophodan je intenzivni nadzor u cilju prevencije pobačaja i preveremog porođaja, uz primenu ultrazvučnih pregleda i doplera. Ultrazvučnim određivanjem

stanja ploda in utero, akušerskim/ultrazvučnim pregledom i procenom kvaliteta donjeg uterinog segmenta, donela bi se odluka o vremenu i načinu završavanja porođaja.

ZAKLJUČAK

Prikaz slučaja ukazuje na intrapartalno dijagnostikovano kongenitalnu malformaciju uterusa koja se završila uspešno – carskim rezom neposredno pre termina rađanjem zdravog i vitalnog novorođenčeta.

Pravovremeno dijagnostikovane kongenitalne malformacije uterusa uz terapijski tretman pre trudnoće, imperativ su danas, u cilju smanjenja broja spontanih pobačaja, prevremenih porođaja i rađanja dece sa intrauterinim zastojem rasta.

LITERATURA

- Propost AM, Hill JA. 3rd. Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000; 18:341-350
- Harger JH, Archer DF, Marchese SG, et al. Etiology of recurrent pregnancy losses and outcome of subsequent pregnancies. *Obstet Gynecol* 1983; 62:574-581
- Raga F, Bauset C, Remohi j, Bonilla-Musoles F, Simon C, Pellicer A. Reproductive Impact of Congenital Mullerian Anomalies - *Human Reproduction* 1997;12(10):2277-2281
- Chandrasekhar C. Report of two cases of uterus didelphys and rare ectopic (cornual and cervical) pregnancies. *Clinical Imaging* 2007;31:57-61
- Pellerito JS, McCarthy SM, Doyle MB, et al. Diagnosis of uterine anomalies: relative accuracy of MR imaging, endovaginal sonography, and hysterosaplingography. *Radiology* 1992;183:795—800
- Rackow BW, Arici A. Reproductive performance of women with Mullerian anomalies. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2007;19:229-237
- Office of Research on Women's Health. Status of Research on Uterine Fibroids (leiomyomata uteri) at the National Institutes of Health. United States National Institutes of Health 2006:03
- Iverson RE, DeCherney AH, Laufer MR. Clinical manifestations and diagnosis of congenital anomalies of the uterus. In: Rose BD, editor *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2007.
- Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*. 2005;14:341-343
- Santanu A, Samia A. Arhaya and Ahmet *Cases Journal* 2010;3:50
- Fang-Ping C, Koon-Kwan Ng. Term Pregnancy at the Site of Atresia Following Vaginal Canalization in a case of Uterus Didelphys with Hemivaginal Atresia and Ipsilateral Renal Agenesis. *Taiwanese J Obstet Gynecol*. December 2006;45(4):366-368
- Cunningham G, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC, Wenstrom KD. *Williams Obstetrics* 22nd Ed. 2005;40:827-843
- Milošević B, Rajhvajn B, Berić B, et al. *Porodiljstvo* 1978;9:187
- Tranquilly AL, Giannubilo SR, Corradeti A. Congenital Uterine Malformations Are Associated to Increased Blood Pressure in Pregnancy, Hypertension in Pregnancy. 2004;23(2):191-196
- Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Frías JL. Congenital Anomalies in the Offspring of Mothers With a Bicornuate Uterus. *Pediatrics* 1998;101(4):35
- Zhang Y, Zhao Y, Qiao J. Obstetric outcome of women with uterine anomalies in China. *Chin Med J* 2010;123(4):418-422

Adresa autora:

Marko Maksimović
Branimira Ćosića 37
21000 Novi Sad
Tel: + 381 21 4899 200

E-mal: maximovicus@yahoo.com

Rad primljen: 09.05.2011.

Rad prihvaćen: 09.06.2011.

Elektronska verzija objavljena: 21.10.2011.

UDK 616.912-085.371(497.11)(091)

ISSN 0350-2899, 36(2011) br.2 p.126-131

БОРБА ПРОТИВ ВЕЛИКИХ БОГИЊА У ОБНОВЉЕНОЈ СРБИЈИ**FIGHT AGAINST VARIOLA MAJOR IN RENEWED SERBIA***Брана Димитријевић*

АКАДЕМИЈА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА, БЕОГРАД

Сажетак: Мада у својим "Мемоарима", штампаним у Темишвару 1874. године, не каже изричито, др Емерих Линденмајер, дугогодишњи начелник Санитетског одељења (српског) Попечитељства внутрених дела, велике народне морије је делио на домаће и стране; на оне које тињају у народу, па се разбукте, и оне које у Србију стижу споља. Међу потоњима је на првом месту била куга (pestis) код људи, а код животиња говеђа куга (pestis bovina). Код домаћих, на прво место долазиле су велике богиње (variola vera).

Од морија које су стизале споља одбрана се састојала од профилактичке карантинске изолације (карантинског испита), док је против великих богиња коришћена вакцинација.

Закон о обавезној вакцинацији становништва против вариоле донет је у Србији 1839. године, у време велике политичке нестабилности, изазване крајем прве владавине кнеза Милоша, мада је као профилактичко средство против ове опаке народне морије почела још пре тога.

Вакцинација је вршена крављим богињама, али је лекара, махом странаца, у Србији тада било мало. 1838. године на 6-7 лекара у државној служби, три хирурга и два употребљива емпиричара падала је дужност вакцинисања становништва, које је тада износило око 650.000 душа.

У самом народу вакцинација није била радо прихваћена, осим у случајевима када би епидемија припретила непосредно, па је "Пацеков закон" – према др Карлу Пацеку – или Правила за калемљење богиња (из 1838. године), шест година касније поопштрен. Беше забрањено, на пример, да мајстор на занат прими шегрта ако овај није вакцинисан, свештеници нису смели да венчавају невакцинисане, итд. А опет лекарских снага беше недовољно. 1852. године у Србији је вакцинисање падало на 11 дипломираних лекара, 8 хирурга и 2 употребљивих емпиричара. Сама, пак, вакцинација вршена је "с руке на руку", што није било сасвим безазлено, и тек је 1886. године др Михајило Мика Марковић увео вакцинисање "куповном мајом". Сва је прилика да је тек после тога постигнут давно жељени циљ – вакцинација целокупног становништва Србије. Тиме се још у првој деценији 20. века нису могле похвалити ни Отоманска Турска ни Аустроугарска царевина. Ипак, вариола се почела појављивати у Србији већ у првој години Првог светског рата, одмах после Церске битке, а током битака на Дрини, због, како на једном месту пише отац српске ратне хирургије др Михаило Мика Петровић, добеглица из Босне. Ови ипак појединачни случајеви нису изазвали ширење епидемије, а решавани су строгом изолацијом оболелих и превентивном вакцинацијом.

Summary: Dr. Emerich Lindenmeir, a long-standing head of the Medical Department within the Serbian Ministry of Domestic Affairs in his memoirs printed in Timisoara in 1874 divided important illnesses into 2 categories: domestic and imported; domestic ones are latent and would suddenly explode, while the imported came to Serbia from the outside. The most common illness that came from the outside was plague (pestis) in humans, while the animals were infected with cattle plague (pestis bovina). Among domestic illnesses, Variola Vera in humans was the most prevalent.

Fight against illnesses that came from the outside was done through prophylactic quarantine isolation (quarantine exam); treatment of variola was done through inoculation.

The law regarding compulsory, universal inoculation of the whole population was adopted in Serbia in 1839 during the rule of Prince Miloš, but prophylactic measures had been practiced even before the passage of this law.

Inoculation was done with cow pox. At that time there were very few doctors in Serbia. Most of them were foreigners. In 1838 it was reported that there were only 6-7 doctors who were employed by the state, three surgeons and two medically trained people, but without the medical diploma. It was their job to vaccinate the whole population of Serbia, the number of which at the time was 650,000.

People did not gladly accept to be vaccinated, except when the threat of epidemics was imminent. As a result, Pacek's Law (according to Dr Carl Pacek) became more rigorous. These were regulations dating back to 1838 and they dealt with compulsory vaccination. For instance, a master of a shop was forbidden to employ an apprentice if he was not vaccinated; priests were not permitted to marry couples unless they were inoculated. Yet, there were not enough of doctors to do the job.

In 1852 there were only 11 graduated doctors, 8 surgeons and 2 medically trained personnel. The inoculation was done by "from hand to hand" method and that carried some dangers; then in 1886 Dr. Mihajlo Mika Marković introduced vaccination by readymade serum. It was only after this that a long expected goal was achieved, i.e. vaccination for the whole Serbian population. This was a pioneer undertaking that was done neither in the Ottoman Empire nor in the Austro-Hungarian Empire. It was through the exodus of refugees from Bosnia at the beginning of 20th century that variola made its way to Serbia; this happened at the beginning of World War I immediately after the Battle of Cer followed by the Battle on the River Drina. These events were recorded by the father of Serbian Military Surgery, Dr. Mihailo Mika Petrović. These individual cases did not cause the expansion of epidemics; they were taken care of by strict isolation of infected and by preventive vaccination.

РАД

Закон о обавезној вакцинацији становништва против вариоле донет је у Србији 1839. године, у време велике политичке нестабилности, изазване крајем прве владавине кнеза Милоша, мада је као профилактичко средство против ове опакe народне морије почела још пре тога.

Године 1836, пише у својим "Мемоарима" др Емерих Линденмајер [1], из Русије су се вратили српски војни питомци па је у земљи извршена регрутација како би се организовао један батаљон пешадије, једна батерија артиљерије и један ескадрон коњице као кнежева гарда. Убрзо се међу војском развила врло јака епидемија тифуса и (великих) богиња. Но, лекари се одмах побринуше да вакцинисањем заштите већ постојеће људство, док су ново-примљени регрути редовно прегледани, па они који дотле нису били, одмах су вакцинисани.

Обе овде поменуте епидемије (тифус и вариола), наставља Линденмајер, нису се ограничиле само на војску, већ се проширише и по народу. Примећено је да се тифус појављује у већој мери тамо где има више нечистоће, а богиње тамо где се вакцинисање, иако је већ неколико година било познато у Србији, због недовољног поверења народа и сличног расположења код извршних службеника, спроводи млако или немарно.

Кнез Милош је на то издао најстроже наредбе, што је имало за последицу да се знатно више повело рачуна о чистоћи. Исушиване су мочваре и стајаће воде у околини насељених места, које онда више нису могле да буду штетне по здравље људи. Вакцинисањем крвљим богињама стало се на пут ширењу великих.

У наредном периоду вакцинисање је наишло код народа на бољи пријем, мада га је још увек било лакше спровести када би се велике богиње већ појавиле. А да би лакше спровели вакцинацију, лекари су између осталог користили и ово: вакцинисали би прво децу (државних) службеника, а према изричитој наредби кнеза Милоша. Потом би се вакцинисање настављало с видним успехом.

Мада у својим "Мемоарима" не каже изричито, др Емерих Линденмајер је велике народне морије делио на домаће и стране; на оне које тињају у народу, па се нагло разбукте, и оне које у Србију стижу споља. У потоње је на прво место долазила куга (pestis) код људи а код животиња говеђа куга (pestis bovina). У домаће, на прво место долазиле су велике богиње (variola vera).

Од морија које су стизале споља одбрана се састојала од профилактичке карантинске изолације (карантинског испита), док је против великих богиња коришћена вакцинација.

Неповерење народа ипак не беше тако лако сузбити. У "Мојим успоменама" (1906) др Михајило Мика Марковић каже и ово: "Лекари су и по 5 и 6 пута морали да навраћају у једну те исту општину док не изврше вакцинацију. Прва посета, кмет лекару доводи неколико деце да на њима приметне мају. Друга посета, лекар стиже, сва деца су на окупу, али оне код којих је већ приметна маја нема. Мајке не допуштају да се маја скида са њихове деце, јер ће, верују, такво дете одмах умрети ". А беше већ друга половина XIX века!

Калемљење с руке на руку, које се тада једино примењивало, могло је да има и рђавих последица, пише Марковић, који је одмах по преузимању дужности начелника војног

санитета 1886. издао наредбу да се дотадашњи начин калемљења – с руке на руку – обустави и да се војници убудуће калеме куповном мајом, анималном лимфом; коју је додао у иностранству.

Наредба слична Марковићевој изишла је за немачку војску тек две године касније: 1888. Одушевљени овом мером, војни лекари берлинског гарнизона, којима се придружише и многи грађански, приредише начелнику пражског (пруског) војног санитета др Колеру овације, бакљаду испред његове куће. Марковић је, пак, због набављања (још једног!) скупог препарата из иностранства, и од војних и од грађанских новина, већ сутрадан, назван распикућом! [2]

Оскудевало се, међутим, и у кадровима за вакцинацију.

Године 1838. у Србији је, према списку које у својим "Мемоарима" износи Линденмајер, било 8 дипломираних лекара, осим још једног за турски гарнизон у београдској тврђави, два магистра хирургије, још један хирург (али патрон хирургије) и два (употребљива) емпиричара. Фактички је на 6 - 7 лекара у државној служби, три хирурга и два емпиричара падала дужност вакцинисања становништва, које тада износило преко 650.000 душа.

У међувремену су се те нестабилне 1839. године, извештава Линденмајер, на неколико места у земљи појавиле велике богиње. Да би се овој претећој опасности још у почетку могло успешно супротставити, Санитетско одељење (Унутрашњих дела) сматрало је хитно потребним да искористи све расположиве лекаре за вакцинисање. А да би се овој наредби обезбедио жељени резултат и лекарима олакшао њихов задатак, Санитетско одељење је пре тога издејствовало закон којим су прописи за вакцинисање постигли потребну снагу и поштовање у народу.

Овај закон, који је Министарство предложило 18. априла, одобрило је Намесништво 8. јула, а 9. јула је и формално ступио на снагу. Успех је најсјајније потврдио овакав поступак.

Закон је у свом уводу садржавао неколико, народу намењених, објашњења о опасностима од ове заразе, која је, на жалост, у Србији била и те како позната; затим објашњење да је због исте опасности лекарска професија већ у претходном веку спроводила различите покушаје како би се смањила прилепчивост ове болести, или да тиранску појаву ове заразе учини мање кобном по људски род, па је закључено да је корисно да се човеку ово зло

вештачки убаци у тело вакцинисањем, јер се при таквом поступку ток болести може надзирати, а осим тога може се сачинити пажљив избор састојака сваке вакцине, зависно од својстава саме епидемије и жестине њеног карактера, и чак одлучити да ли вакцинисање уопште спровести или не. Али, упркос могућностима да се богиње учине блажим, ова болест је и даље остала веома опасна, све док током 19. века откриће др Џенера, које потиче још из 1798. године, није на то питање ставило тачку.

Пошто је вакцинисањем против крављих богиња сломљена моћ великих богиња, Србији се указала најповољнија прилика да се код народа обезбеди безусловно прихватање вакцинације против крављих богиња (јер се тиме постиже заштита и од великих), па је овим законом најстроже забрањено вакцинисање природном супстанцом (великих) богиња, а наложено је да се сви чланови породица, који још нису заштићени, без разлике вакцинишу вакцином против крављих.

У оквиру (овог) закона окружном капетану дата је обавеза да министарство обавести о првим знацима појаве богиња у свом округу. Задатак свештеника био је да се народу објасни сва корист од вакцинисања и да, сем тога, свештеници састављају спискове особа незаштићених вакцином, сваки у својој парохији, да контролишу и потписују протоколе о вакцинацијама, које воде лекари, уколико би окружна власт била спречена да то учини.

Лекари одређени за вршење вакцинација истим законом добијају тачна упутства како да обављају свој посао, с каквом све пажњом и обзиром, како да спроведу ревизију вакцинисаних људи, саставе протоколе и годишње извештаје за министарство, како да издају сведоцбе. За свој рад сваки лекар задужен за вакцинисање требало је да од сваке успешно вакцинисане особе у граду добије по једну двадесетицу у сребру, а од сељака пола тог износа. За људе без средстава влада ће на основу овереног извода из протокола (нека врста сиротињског уверења) лекару исплатити овај потоњи, мањи износ.

Била је то једна од првих мера, коју је указом од 15. марта 1839. године тек постављени начелник санитета, први у обновљеној Србији, др Карло Паецк предузео, каже В. Михаиловић [3], срочивши Правила за калемљење богиња, озакоњена онако како то већ износи Линденмајер. Ваља још једном подвући забрану калемљења "природни човечански богиња" у

корист цепљења Ценеровом вакцином; што беше решено једном за свагда. Занимљиво је, каже Михаиловић, да Аустрија ни почетком XX века није увела обавезно цепљење против вариоле!

Закон о вакцинисању из 1839. године, наставља Линденмајер, дао је 1842 одличне резултате. Вакцинисано је скоро сто хиљада људи. Стари и млади, велики и мали, сви су морали да буду вакцинисани... На тај начин је опасност од великих богиња смањена на минимум. Али, зачудо, уместо да је у народу порасла заинтересованост за вакцинисање, могло се приметити да се збива сасвим супротно од тога, а лекари су имали све више и више тешкоћа са вакцинисањем нових нараштаја.

На основу ових опажања, а да би спречило да поменуто зло опет добије снажнији замах, министарство (Внутрених дела) је у месецу априлу захтевало да се ("Пацеков") закон о вакцинисању из 1839. године поопштри:

- 1) да физикуси одговарајућој власти пријаве све чиновнике, свештенике и месна старешинства који нису хтели да буду добар пример народу;
 - 2) да онима који нису вакцинисани од 1843. године више не буду додељиване државне стипендије, а да и старији стипендисти морају да се вакцинишу;
 - 3) да ниједан младић у будуће не сме бити примљен у школу или другу образовну установу уколико није вакцинисан;
 - 4) да ниједан мајстор било ког заната не сме да прими невакцинисаног ученика за шегрта, и да онај који ову забрану не поштује буде кажњен новчаном казном од пет сребрних талира,
 - 5) да ниједан пар не може да се венча, и то у градовима од 1843, а на селу од 1844. године, уколико није у потпуности безбедан од богиња (то јест вакцинисан), а да онај свештеник који не поштује издату ову наредбу, најстроже одговора пред црквеним властима;
 - 6) да чиновници, свештеници и месне старешине, који посебном ревносту представљају добар пример народу, буду похваљени а према могућности и награђени.
- Овај предлог је кнез 29. априла одобрио и пошто је Државни савет овом пројекту дао форму допуне Закону о вакцинисању, те је 7. маја подигнут на ниво закона.

Све то, ипак, није текло баш тако глатко.

Када су лекари због вакцинисања, наставља Линденмајер, морали да иду по селима, одобран им је бесплатан превоз. Овај бенефицијум је њима, ипак, био недовољан. Вакцинисање становништва беше напорно,

узимало је доста времена; стога је на предлог министарства од 25. маја лекарима одобрена још и дневница у висини од три двадесетице.

Исте те године је у црноречком округу избила епидемија великих богиња, па је тамо одмах упућен пожаревачки окружни физикус хирург Капарис, који потом поста омиљен у народу тога краја. (Линдемајер на овом месту Капариса назива хирургом, мада га је раније већ сврстао у употребљиве емпиричаре.)

Током 1843. године посебно у зимским месецима, велике богиње запретице су у неколико округа, али мерама које је покренуло министарство, новом објавом постојећег закона о вакцинисању и ангажовањем свих расположивих лекарских снага за вакцинисање спречена је већа опасност. Вакцинација је спроведена током зимских месеци под крајње неповољним временским условима, и то само у оним селима у којима се већ појавила ова болест.

И 1844. године често су стизале вести о великим богињама, али после редовног вакцинисања током лета од ове иначе разорне заразе више није требало очекивати већу опасност. Појављивале су се модификоване (велике) богиње и мале богиње.

Министарство је 1845. године током летњих месеци у округе без лекара слало емпиричаре који су могли да докажу да умеју да вакцинишу, јер министарство није смело да становништво, из било којег округа, изложи опасности од великих богиња, пошто се ова болест, иако само спорадично и местимично, још увек јављала.

Ови емпиричари имајли су наређење да свој задатак испуњавају по истим прописима као и окружни лекари, а крајем године били су обавезни да министарству предају своје протоколе које су уредно водили, потврђене од местних управа или одговарајуће политичке власти.

Тромесечни извештаји окружних физикуса су почев од те године морали да садрже:

1. извод о јавним задацима и услугама које је лекар обавио током одређеног временског периода.
2. податке о климатским условима за то исто време и о њиховом утицају на људе и домаће животиње.
3. колико је болесника лекар имао на лечењу и од чега су боловали.
4. у каквом су стању били санитарске и друге добротворне установе, да ли је окружна власт у истом том временском периоду издавала

наредбе и, уколико јесте, са каквим успехом су оне спроведене.

5. како се одвијало вакцинисање.

6. шта је било упадљиво у вези хране и пића, надрилекара, продаје отрова итд.

7. како се поступало с покојницима.

8. какви су се судско-лекарски случајеви десили.

9. да ли је било неких неуобичајених природних појава или других ређих догађаја.

10. предлози лекара које лекар сматра добрим или корисним

Извештаји за 1847. годину указиваху да у народу има "нешто мало вариоле модификате". 1849. године великих богиња, пише Линденмајер, било је код неких регрута одмах по доласку у гарнизон, али оне нису представљале већу опасност, пошто је људство у војсци већ било вакцинисано, а новајлије, за које се одмах приликом смотре испоставило да нису заштићене, добијале би вакцину одмах по доласку.

1850. година. Наређено је да лекари убудуће целе протоколе о вакцинацијама не достављају министарству, већ да свом извештају додају само кратке сумарне изводе с потврдом окружне управе. Протоколе о вакцинисању за евентуалну каснију употребу треба чувати у архиви окружне власти. Речју, документација постајаше све обимнија. Те године било је малих и великих богиња, које су се посебно појављивале у неким породицама које су се доселиле из Црне Горе, али без посебне опасности.

За 1852. годину Линденмајер наводи следећи списак окружних физикаса:

У алексиначком округу

др Мих. Шулек

У београдском округу

др Хер. Мајнерт

У гургусовачком округу

хирург Ривула

У јагодинском округу

др Јефтимијадес

У крагујевачком округу

др Панчић

У крушевачком округу

др Черни

У крајинском округу (Неготин)

др Радивојевић

У подрињском округу (Лозница)

емпиричар Сава Јовановић

У пожаревачком округу

др Михајловић

У рудничком округу

хирург Зибер

У шабачком округу

др Гродер

У смедеревском округу

др Валента

У ћупријском округу

хирург Капарис

У чачанском округу

хирург Јован Петровић (Ј. Шауенгл)

У Ужичком округу

др Нетер

У ваљевском округу

др Машин

У црноречком округу

хирург Мађај

У граду Београду

др Гадеши први,

др Анђелковић други градски лекар

Штабски лекар

др Белони

Штабски хирург

хирург Бирг и др Лепеш

Лекарски помоћник

емпиричар Ђоко Ђорђевић

Штабски ветеринар

Теодоровић

У карантину Алексинац

директор др Теодоровић

У карантину Радујевац

хирург Бихеле, карантински директор

У карантину Рача

хирург Славуј, карантински директор

У руднику Мајданпек

хирург Тренчини

Дакле, 11 дипломираних лекара, 8 хирурга, 2 употребљива емпиричара. Јавних апотека било је укупно четири, и то у Београду три: Државна апотека, Ивановићева апотека и Делинијева апотека, а у Јагодини Крстићева.

Вакцинисање је и 1852. године у свим окрузима редовно спровођено, чак и у окрузима Рудник и Ужице, који беху мало заостали у том погледу, делимично због веома брдовитог терена, а и због тога што није увек било довољно расположивих лекарских снага. Ранијих година строго се водило рачуна о томе да становници који нису заштићени од ове заразе, не остану невакцинисани. Многи одрасли су се и ове године придружили подмлатку и у завршном извештају за прошлогодишње вакцинисање изнет је податак да је преко 20.000 хиљада људи вакцинисано, што не представља прекомеран број у поређењу са четрдесетим годинама, када је од 1842. до јесени 1843. године вакцинисано

преко 100.000 људи, али је свакако леп број у односу на милион становника у земљи.

Овом приликом треба напоменути да је министарство прошле године свим окружним властима и окружним лекарима наложило да у оним местима у којима се појављују богиње код људи, прегледају краве музаре и установе да ли на вимену имају пустуле од богиња. Уколико би то био случај, требало је да обичне стаклене посуде за цепиво напуне лимфом из поменуте пустуле и то доставе министарству ради даљих испитивања. На основу извештаја могло се видети да овакве пустуле нигде нису регистроване на вименима крва.

Током 1858. године десило се да један млади пар који је желео да се венча није могао да докаже да је вакцинисан против богиња. Према закону о вакцинисању, такав пар није ни смео да се венча, што иначе беше повод за несугласице, чак и за раскинуте веридбе. Да би се предупредиле сличне непријатности министарство је свим окружним лекарима дало пуномоћје да у таквим случајевима допусте венчање, са тим да дотична особе неизоставно морају да се вакцинишу у рано пролеће. Овај уступак ипак није остао дуго на снази, јер већ следеће године 24. јануара је сходно захтеву Велике (Светоандрејске) скупштине ова тачка потпуно укинута. Тако је свакој глави породице препуштен задатак да своје чланове води на вакцинацију.

Упркос свему томе, вакцинација целокупног становништва никако није могла да буде постигнута. О томе сведочи један каснији извештај од 16. децембра 1963, у којем се каже ово:

"Управитељству вароши Београда. Не само у болници но и по чаршији велике богиње јако се распростиру. Јуче је Андреја Јовановић слуга касапски из кадра непелцуван, велике богиње у

болници добио и четвртог дана умreo. Данас има новодонешени богињави лица; шест су излечени всем (већ). Имам чест Управитељству и то јавити, да сам предузео пелцување; доцније известићу хвалено Управитељство. " Др Карл Кико.

[4]. Произилази, да речени А.Ј. није вакцинисан ни као дете, а ни касније као војник, што је платио главом.

А већ наредног дана (17. децембра) Министар унутраши(х) дела Никола Христић, наређује да Управитељство Београда наложи свим практикујућим лекарима да одмах пријављују болеснике од вариоле, а да се грађанству даде упуство да не посећују поменуте болеснике до њиховог "савршеног оздрављења" [Исто].

Може се ипак закључити да је укидање вакцинисања "с руке на руку", уз постепено повећање броја лекара утицало да је почетком XX века велика већина становника Србије на време, још у детињству, била вакцинисана, те су велике богиње постале права реткост. Епидемија вариоле запретиће тек у Првом светском рату, али ће енергичним мерама српског војног санитета бити сасечена у корену.

ЛИТЕРАТУРА И ИЗВОРИ

1. Мемоари Линденмајера преведени су на српски језик, али још нису штампани, па је овом приликом немогуће убичајено означавање које важи за референце,
2. Б. Димитријевић: Поводом успомена творца модерног српског војног санитета. Даница 2005; Вукова задужбина, Београд, стр. 374-388. Такође: www.rastko.net/medicina.)
3. В. Михаиловић: Први дипломирани лекари у обновљеној Србији (IV) др Карло Пацек; Срп. арх. Св. 6, стр. 728, (1938)
4. 4) Живети у Београду, Књ. 3; 1851-1867, Истор. Архив Београда, Београд, Док. 289. стр. 427.

Adresa autora:

Brana Dimitrijević
 Akademija medicinskih nauka Srpskog
 lekarskog društva
 Đorđa Vajferta 72
 11 118 Beograd

e-mail: brana.dimitrijevic@gmail.com

Rad primljen: 28.03.2011.

Rad prihvaćen: 28.04.2011.

Elektronska verzija objavljena: 21.10.2011.

UPUTSTVO SARADNICIMA

Timočki medicinski glasnik objavljuje **prethodno neobjavljene** naučne i stručne radove iz svih oblasti medicine. Za objavljivanje se primaju originalni radovi, prikazi bolesnika, pregledni članci, članci iz istorije medicine i zdravstvene kulture, prikazi knjiga i časopisa, pisma uredništvu i druge medicinske informacije. Autori predlažu kategoriju svog rada.

Rukopise treba pripremiti u skladu sa "vankuver-skim pravilima" "UNIFORM REQUIREMENTS FOR MANUSCRIPTS SUBMITTED TO BIOMEDICAL JOURNALS", koje je preporučio ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors - Ann Intern Med. 1997;126:36-47.), odnosno u skladu sa verzijom na srpskom jeziku "JEDNOBRAZNI ZAHTEVI ZA RUKOPISE KOJI SE PODNOSE BIOMEDICINSKIM ČASOPISIMA", Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 2002;130(7-8):293. Digitalna verzija je slobodno dostupna na mnogim veb-sajtovima, uključujući i veb-sajt ICMJE www.icmje.org, kao i na www.tmg.org.rs/saradn.htm

Rukopise u elektronskoj verziji slati na mail adresu: tmglasnik@gmail.com ili poštom na:

Timočki medicinski glasnik
Zdravstveni centar Zaječar
Rasadnička bb
19000 Zaječar

Za rukopise koje uredništvo prima podrazumeva se da **ne sadrže** rezultate koje su autori već objavili u drugom časopisu ili sličnoj publikaciji. Uz rukopis članka treba priložiti potvrdu o autorstvu (formular možete preuzeti na sajtu www.tmg.org.rs), eventualno sa elektronskim potpisima svih autora članka. Uredništvo daje sve radove na **stručnu recenziju** (izuzimajući zbornike).

U radovima gde može doći do prepoznavanja opisanog bolesnika, treba pažljivo izbeći sve detalje koje ga mogu identifikovati, ili pribaviti pismenu saglasnost za objavljivanje od samog bolesnika ili najbliže rodbine. Kada postoji pristanak, treba ga navesti u članku.

Radovi se ne vraćaju i ne honorišu.

Uredništvo nije odgovorno za eventualni gubitak rukopisa na pošti. Savetuje se autorima da obavezno **sačuvaju jedan primerak** rukopisa.

TEHNIČKI ZAHTEVI

Rukopisi se prilažu isključivo u elektronskoj formi. Elektronska forma rukopisa može se dostaviti elektronskom poštom ili na disku. Fajlove pripremiti po posebnom uputstvu.

U elektronski oblik staviti završnu verziju rukopisa. Celokupni tekst, reference, naslovi tabela i legende slika treba da budu u jednom dokumentu. Paragraf pišite tako da se ravna samo leva ivica (Alignment left). Ne delite reči na slogove na kraju reda. Ne koristite uvlačenje celog pasusa (Indentation). Koristite praznu liniju pre i na kraju pasusa. Ubacite samo jedno prazno mesto posle znaka interpunkcije. Ostavite da naslovi i podnaslovi budu poravnani uz levu ivicu. Koristite podebljana (**bold**) slova, kurziv (*italic*), sub- i superscript i podvučena slova samo gde je to potrebno. Same tabele, slike i grafikone možete umetnuti u tekst na mestu gde treba da se pojave u radu (preporučujemo da komplikovanije grafikone, slike i fotografije priložite u vidu posebnih fajlova). Najbolje je da tekst fajlovi budu pripremljeni u Microsoft Office Word programu (sa ekstenzijom .doc). Preporučuje se font Times New Roman, veličine 12 p. Prihvatljivi formati za grafikone, ilustracije i fotografije su osim MS Word, još i Adobe Illustrator, Adobe Photoshop, jpeg, gif, PowerPoint, i pdf. Fajlove treba jasno obeležiti. Najbolje je imena fajla formirati prema prezimenu prvog autora i tipu podataka koje sadrži dati fajl (na primer:
paunkovictext.doc
paunkovicslika1.gif
paunkovicceo.pdf).

Ukoliko šaljete disk, na nalepnici diska treba napisati prezime i ime prvog autora, kraću verziju naslova rada i imena svih fajlova sa ekstenzijama koji se nalaze na disku. Disk pošaljite na adresu redakcije Timočkog medicinskog glasnika.

Ukoliko rad šaljete elektronskom poštom, u pratnom pismu navedite naslov rada, prezime i ime prvog autora i imena svih fajlova koje šaljete. Fajlove šaljite u Attach-u. Tako pripremljeno elektronsko pismo pošaljite na adresu tmglasnik@gmail.com

OBIM RUKOPISA

Originalni rad je sistematski obavljeno istraživanje nekog problema prema naučnim kriterijumima i jasnim ciljem istraživanja. Dužina teksta je ograničena na 3500 reči, maksimalno 5 tabela, grafikona ili slika (do 12 stranica teksta).

Pregledni članak obuhvata sistematski obrađen određeni medicinski problem, u kome je autor ostvario određeni doprinos, vidljiv na osnovu autocitata. Pregledni članak se obično naručuje od strane uredništva, ali se razmatraju i nenaručeni rukopisi. Kontaktirajte uredništvo pre pisanja preglednog članka. Dužina teksta može biti do 5000 reči (18 stranica).

Prikaz bolesnika rasvetljava pojedinačne slučajeve iz medicinske prakse. Obično opisuju **jednog do tri bolesnika ili jednu porodicu**. Tekst se ograničava na 2500 reči, najviše 3 tabele ili slike i do 25 referenci (ukupno do 5 stranica teksta).

Člancima *Iz istorije medicine i zdravstvene kulture* rasvetljavaju se određeni aspekti medicinske prakse u prošlosti. Dužina teksta može biti do 3500 reči (12 stranica).

Objavljuju se kratki *prilozi iz oblasti medicinske prakse* (dijagnostika, terapija, primedbe, predlozi i mišljenja o metodološkom problemu itd.), kao i *prikazi* sa različitih medicinskih sastanaka, simpozijuma i kongresa u zemlji i inostranstvu, prikazi knjiga i prikazi članaka iz stranih časopisa (do 1000 reči, 1-2 tabele ili slike, do 5 referenci (do 3 stranice teksta).

Pisma redakciji imaju do 400 reči ili 250 reči ukoliko sadrže komentare objavljenih članaka.

Po narudžbini redakcije ili u dogovoru sa redakcijom objavljuju se i radovi *didaktičkog karaktera*.

PRIPREMA RUKOPISA

PRVA STRANICA sadrži: potpuni naslov, eventualno podnaslov, kraću verziju naslova (do 70 slovnih mesta); ime i prezime svih autora; naziv, mesto i adresu institucija iz kojih su autori, (brojevima u zagradi povezati sa imenima autora); eventualnu zahvalnost za pomoć u izradi rada; predlog kategorije rukopisa (originalni rad, pre-

gledni članak, prikaz bolesnika i dr); ime i prezime, godinu rođenja autora i svih koautora, punu adresu, broj telefona i fax-a kao i e-mail autora za korespondenciju.

DRUGA STRANICA sadrži: sažetak (uključuje naslov rada, imena autora i koautora i imena ustanova iz kojih su autori) se sastoji od najviše 250 reči. Sažetak ne može imati fusnote, tabele, slike niti reference. U sažetku treba izneti važne rezultate i izbeći opšte poznate činjenice. Sažetak treba da sadrži cilj istraživanja, material i metode, rezultate i zaključke rada. U njemu ne smeju biti tvrdnje kojih nema u tekstu članka. Mora biti napisan tako da i obrazovani nestručnjak može iz njega razumeti sadržaj članka.

Posle sažetka napisati 3 do 8 ključnih reči na srpskom jeziku.

TREĆA STRANICA sadrži: prošireni sažetak na engleskom jeziku (extended summary) i 3 do 8 ključnih reči na engleskom jeziku (key words)

NAREDNE STRANICE: Označite dalje rednim brojem sve preostale stranice rukopisa. Svako poglavlje započnite na posebnom listu.

UVOD mora biti kratak, s jasno izloženim ciljem članka i kratkim pregledom literature o tom problemu.

MATERIJAL (BOLESNICI) I METODE moraju sadržati dovoljno podataka da bi drugi istraživači mogli ponoviti slično istraživanje bez dodatnih informacija. Imena bolesnika i brojeve istorija bolesti ne treba koristiti, kao ni druge detalje koje bi pomogli identifikaciji bolesnika. Treba navesti imena aparata, softvera i statističkih metoda koje su korišćene.

REZULTATE prikazite jasno i sažeto. Ne treba iste podatke prikazivati i u tabelama i na grafikonima. Izuzetno se rezultati i diskusija mogu napisati u istom poglavlju.

U DISKUSIJI treba raspravljati o tumačenju rezultata, njihovom značenju u poređenju sa drugim, sličnim istraživanjima i u skladu sa postavljenim hipotezama istraživanja. Ne treba ponavljati već napisane rezultate. Zaključke treba dati na kraju diskusije ili u posebnom poglavlju

PRILOZI UZ TEKST

Svaka tabela ili ilustracija mora biti razumljiva sama po sebi, tj. i bez čitanja teksta u rukopsiu.

- Tabele: Iznad tabele treba da stoji redni broj i naslov (npr: Tabela 1. Struktura ispitanika). Legendu staviti u fusnotu ispod tabele, i tu objasniti sve nestandardne skraćenice.

- Ilustracije (slike): Fotografije moraju biti oštre i kontrastne, ne veće od 1024x768 piksela. Broj crteža i slika treba ograničiti na najnužnije (u principu ne više od 4 – 5). Ukoliko se slika preuzima sa interneta ili nekog drugog izvora, potrebno je navesti izvor. Ispod ilustracije treba staviti redni broj iste i naslov, a ispod ovoga legendu, ukoliko postoji

Naslove i tekst u tabelama i grafikonima dati i na engleskom jeziku

LITERATURA

Reference se numerišu redosledom pojave u tekstu. Reference u tekstu obeležiti arapskim brojem u uglastoj zagradi [...]. U literaturi se nabroja prvih 6 autora citiranog članka, a potom se piše "et al". Imena časopisa se mogu skraćivati samo kao u Index Medicus-u. Skraćenica časopisa se može naći preko web sajta <http://www.nlm.nih.gov/>. Ako se ne zna skraćenica, ime časopisa navesti u celini.

Literatura se navodi na sledeći način:

Članak u časopisu:

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreaticobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

Janković S, Sokić D, Lević M, Šušić V, Drulović J, Stojavljević N et al. Eponimi i epilepsija. *Srp Arh Celok Lek* 1996;124:217-221.

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994;102 Suppl 1:275-82.

Knjige i druge monografije:

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Poglavlje iz knjige:

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

Doktorska disertacija ili magistarski rad:

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

Dorđević M: Izučavanje metabolizma i transporta tireoidnih hormona kod bolesnika na hemodijalizi. Magistarski rad, Medicinski fakultet, Beograd, 1989.

Članak objavljen elektronski pre štampane verzije:

Yu WM, Hawley TS, Hawley RG, Qu CK. Immortalization of yolk sac-derived precursor cells. *Blood*. 2002 Nov 15;100(10):3828-31. Epub 2002 Jul 5.

CD-ROM:

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Članak u casopisu na internet:

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role.

Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.]. Available from:

<http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Monografija na internet:

Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer [monograph on the Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>.

Web lokacija:

Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

Deo web lokacije:

American Medical Association [homepage on the Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002 [updated 2001 Aug 23; cited 2002 Aug 12]. AMA Office of Group Practice Liaison; [about 2 screens]. Available from: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>

Jan van Ajk: *Portret Arnolfinijevih, 1434.*

Nacionalna galerija u Londonu, Engleska

Portret Arnolfinijevih, poznat i kao Venčanje Arnolfinijevih, Brak Arnolfinijevih, Dupli portret Arnolfinijevih ili Portret Đovanija Arnolfinija i njegove žene, jedna je od najpoznatijih slika holandskog slikara Jana van Ajka, datovana u 1434. godinu.

Ova slika predstavlja portret italijanskog trgovca Đovanija Arnolfinija i njegove žene u njihovom domu u Brižu. U petnaestovekovnom Brižu živelo je više članova trgovačke porodice Arnolfini i ne može se sa sigurnošću reći koji Arnolfini je ovde predstavljen, mada se pretpostavlja da je to Đovani di Nikolao Arnolfini koji se oženio Konstancom Trentom 1426. godine.

Izuzetna kompleksnost ove slike izrodila je široki spektar njenih tumačenja i stručnjaci je i danas posmatraju iz različitih uglova i tumače na različite načine.

Par je predstavljen u sobi koja se nalazi na spratu sa kovčegom i krevetom u rano leto što se zaključuje na osnovu predstavljenih plodova trešnje koji se vide kroz prozor. Predstavljeni par je odeven u veoma skupu i reprezentativnu odeću, iako je od nakita vidljiva samo ženina jednostavna ogrlica i prstenje. Sama prostorija odaje mnoge simbole bogatstva kao što je raskošan luster, drvorezi na stolicama i klupi u pozadini, orijentalni tepih, ili pak pomorandže ležerno postavljene s leve strane, budući da su u to vreme bile neverovatno skupe u Burgundiji.

U pozadini se nalazi konveksno ogledalo sa drvenim ramom na kojem su predstavljena Hristova stradanja, a u ogledalu se mogu videti dve figure ka kojima je par okrenut. Jedna od njih, odevena u crveno, po pretpostavci, predstavlja samog umetnika. Slika je potpisana i datovana od strane umetnika, koji je ostavio svoj potpis na zidu iznad ogledala – „Jan van Ajk je bio ovde. 1434“.

Par je postavljen u skladu sa konvencionalnim petnaestovekovnim pogledima na brak i uloge polova – žena stoji pored kreveta, dublje u sobi u skladu sa njenom ulogom domaćice, dok Đovani stoji kraj otvorenog prozora pokazujući svoju ulogu u spoljnom svetu. Iako na prvi pogled posmatrač zaključuje da je žena trudna, mnogi stručnjaci smatraju da ovo nije slučaj i izgled njenog uvećanog stomaka pripisuju modernoj haljini tog vremena, a položaj njenih ruku koji sugeriše trudnoću tumače kao žarku želju para za trudnoćom.

Poznato je da Đovani i Konstanca, za koje se veruje da su predstavljeni na slici, nisu imali dece, iako nije isključeno da je Konstanca umrla na porođaju, što bi moglo govoriti u prilog pretpostavci da je predstavljena žena zaista bila trudna. Umetnici su ponekad predstavljali žene u drugom stanju, bez obzira da li su to one bile ili ne, budući da je plodnost, odnosno trudnoća i rađanje, glavni kvalitet žena. Na slici se mogu prepoznati i drugi simboli trudnoće, kao što je crveni krevet i tepih, redak komoditet u petnaestovekovnoj Severnoj Evropi, koji se vezuju za prostoriju u kojoj se odvija porođaj. Takođe, izgravirana figura na stolici predstavlja svetu Margaret, svetiteljku patronku rođenja.

Izuzetno kompleksna, ova, možda čak najpoznatija, slika van Ajka postavlja mnoga pitanja na koja stručnjaci i danas ne mogu sa sigurnošću dati odgovore. Pored svih tumačenja koja ne mogu sa sigurnošću biti potvrđena, jedna stvar je sigurna, a to je da iz dana u dan izaziva divljenje u očima posetilaca Nacionalne galerije u Londonu.

Ada Vlajić,
Istoričar umetnosti