

A POLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

ČASOPIS OKRUŽNE PODRUŽNICE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA U LESKOVCU * YU ISSN 0352-4825



APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

ČASOPIS PODRUŽNICE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA U LESKOVCU

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM
HYGEAMQUE AC PANACEAM IURO DEOSQUE
OMNES ITEMQUE DEAS TESTES FACIO ME
HOC IUSIURANDUM ET HANC CONTESTA-
TIONEM PRO VERIBUS ET IUDICIO MEO INTE-
GRE SERVATURUM ESSE...



APOLONOM LEKAROM I AESKULAPOM, HIGI-
JOM I PANACEJOM SE ZAKLINJEM I POZIVAM ZA
SVEDOKE SVE BOGOVE I BOGINJE, DA CU OVU
ZAKLETU I OVO PRIZIVANJE, PREMA SVOJIM
MOCIMA I SVOM RASUDJIVANJU, U POTPUNOS-
TI OCUVATI...

INDEXED IN BIOMEDICINA SERBICA * INDEXED IN SCINDEKS BETA * COBISS.SR-ID 8421890 * ISSN 0352-4825

Glavni i odgovorni urednik:

Milorad Pavlović

Urednici:

Saša Grgov
Zoran Anđelković
Dragoslav Aleksić
Miomir Prokopović

Uređivački odbor:

Dragan Stanković,
Dragan Jovanović,
Radomir Mitić,
Jasmina Zdravković,
Srđan Matić,
Đorđe Cekić,
Irena Ignjatović,
Suzana B. Mitić,
Vidica Popović-Cakić,
Marija Davidović,
Svetislav Krstić,
Zoran Janković,
Sekula Mitić,
Zoran Tomić,
Miodrag Damjanović,
Vladimir Marković.

Redakcijski kolegijum:

Dragan Dimov (Niš)
Dragan Zdravković (Beograd)
Draginja Perović-Kojović (Niš)
Dušan Jovanović (Novi Sad)
Dušan Mitrović (Beograd)
Milan Višnjić (Niš)
Milenko Uglješić (Beograd)
Milica Lazović (Niš)
Milorad Mitković (Niš)
Miroslav Stojiljković (Niš)
Nebojša Jović (Beograd)
Sanja Mitrović (Beograd)
Stojan Radić (Niš)
Tomislav Jovanović (Priština)
Časlav Milić (Kragujevac)
Željko Miković (Beograd)
Iva Berisavac (Zemun)
Sanja Milenković (Zemun)
Jovan Nedović (Niš)
Lana Mačukanović-Golubović (Niš)
Boris Kamenov (Niš)
Svetozar Krstić (Beograd)
Svetozar Damjanović (Beograd)
Vlada Kostić (Beograd)
Ivan Stefanović (Niš)

Tehnički urednik:

Čedomir Đorđević

Lektori:

Julijana Konić - srpski jezik
Milica Dosev - engleski jezik

Tehnički sekretar:

Slavica Stamenković

Štampa: SVEN - Niš
Tiraž: 200 + 300 CD

Prvi broj časopisa pod nazivom APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM
štampan je 4. februara 1984. godine

ADRESA UREDNIŠTVA: Leskovac, Svetozara Markovića 116

www.sld-leskovac.com

E-mail: sldle@ptt.rs

Žiro-račun: 160-18335-70, Banca Intesa - SLD Leskovac

SADRŽAJ CONTENTS

STRUČNI RADOVI

ORIGINAL ARTICLES

1. Hipertenzija kod hemodijaliziranih bolesnika sa balkanskom endemskom nefropatijom

Hypertension of haemodialysed patients with balkan endemic nephropathy

M. Stojanović, S. Glogovac, M. Petrović,
M. Sokolović, M. Pavlović

6. Bezbednost primene proizvoda od lekovitog bilja u psihijatriji

Safety of herbal products application in psychiatry

I. Ilijev, L. Konstansa

12. Kombinacija doksorubicina i ketokonazola kao druge linije tretmana kod hormono refrakternog karcinoma prostate

The combination of doxorubicin and ketoconazole as 2nd line therapy for hormone-refractory prostate cancer

D. Ž. Grebenarović, Dj. M. Argirović,
A. Argirović, Z. A. Tripo

18. Tretman sekundarnog limfedema ruke

Treatment of the secondary arm lymphedema

S. Mitić, S. Popović-Petrović, S. Mitić,
D. Stojanović, V. Stojiljković

20. Carski rez i njegova primena u porodilištu Opšte bolnice Leskovac za period 1991-2009. i perinatalna smrtnost

Caesarean section and its application in general maternity hospital for the period 1991-2009 and perinatal mortality

Z. Cakić, V. Videnović, S. Filipović,
M. Ivanović, B. Cakić

25. Starosne strukture pacijentkinja operativno tretiranih sa CIN-om i karcinomom cerviksa

Age structure of patients treated with operational cin and cervical cancer

D. Mitić-Kocić, V. Vučetić, S. Krstić,
D. Krstić, Z. Cakić

ODABRANE TEME

SELECTED TOPICS

31. Najčešći uzroci patoloških uterušnih krvarenja

The most common causes of pathological uterine bleeding

S. Stojanović, I. Đorđević, M. Pavlović

ETIČKE DILEME

ETHICAL DILEMMAS

39. Operativni zahvati u hirurškim granama sa posebnim osvrtom na ginekologiju i akušerstvo

Operation in the surgical fields with special reference to gynecology and obstetrics

S. Krstić

41. Uputstvo autorima

Instructions to authors

STRUČNI RADOVI

HIPERTENZIJA KOD HEMODIJALIZIRANIH BOLESNIKA SA BALKANSKOM ENDEMSKOM NEFROPATIJOM

Milan Stojanović¹, S. Glogovac², M. Petrović³, M. Sokolović², M. Pavlović⁴¹ Opšta bolnica Leskovac, ² Služba nefrologije sa Centrom za dijalizu,³ Opšta bolnica Leskovac, Služba urologije, ⁴ Opšta bolnica Leskovac, Služba patologije

SAŽETAK

Jedna od nejasnih i nedovoljno proučenih pojava balkanske endemske nefropatije (BEN), pored etiologije, jeste svakako i pitanje povišenog krvnog pritiska. Postoje različiti podaci o njegovoj učestalosti kod bolesnika sa BEN, bez obzira što je jedan od osnovnih kriterijuma za dijagnozu odsustvo hipertenzije.

Cilj rada je komparacija krvnog pritiska i hipertenzije hemodijaliziranih (HD) bolesnika sa BEN i drugim bubrežnim bolestima (DBB).

Ukupnu studijsku grupu sačinjavala su 123 ispitanika od kojih je 66 bilo sa BEN u različitim fazama hronične bubrežne insuficijencije (HBI): 7 sa incipientnom HBI, 9 sa preterminalnom i 50 sa terminalnom HBI koji su bili na hroničnom programu hemodijalize. Kontrolnu grupu su sačinjavali 57 HD- ispitanika DBB.

Kod bolesnika sa BEN hipertenzija je zastupljena u 38% slučajeva dok je kod DBB njena zastupljenost u 43,86%. Kod BEN nije uočena izražena hipertenzija, dok se kod DBB nalazi u 7,02% slučajeva i istovremeno sa znacima hipertenzivne encefalopatije.

Ključne reči: hipertenzija; balkanska endemska nefropatija; hronična bubrežna insuficijencija.

SUMMARY

One of the unclear and not enough studied characteristics of Balkan endemic nephropathy (BEN), besides etiology, is certainly the question of blood pressure. There are different data about its frequency with patients with BEN, regardless the fact that one of the basic criteria for diagnosis is the lack of hypertension.

The aim is comparison of blood pressure and hypertension of haemodialysed (HD) patients with BEN and other kidney diseases (OKD).

The total studied population consisted of 123 people of Jablanica district with BEN (7 with initial HBI, 9 with preterminal HBI, and 50 with terminal HBI which were on HD) and 57 haemodialysed patients of other kidney diseases (OKD).

Hypertension of the patients with BEN is present in 38% of cases while at OKD it is present in 43,86%. With BEN expressive hypertension has not been noticed, while at OKD it is present in 7,02% of cases and at the same time with the signs of hypertensive encephalopathy.

Key words: Hypertension; Balkan endemic nephropathy; Chronic renal failure.

Uvod

Balkanska endemska nefropatija (BEN) je hronična familijarna bolest bubrega, koja uglavnom dovodi do progresivnog propadanja bubrežnog parenhima i do nastajanja hronične bubrežne insuficijencije. Pretežno se javlja u ravničarskim krajevima Srbije, Bosne i Hercegovine, Hrvatske, Bugarske i Rumunije.¹

Jedna od nejasnih i nedovoljno proučenih odlika BEN, pored etiologije, jeste svakako i pitanje arterijske hipertenzije.

Arterijska hipertenzija je stanje povišenog arterijskog pritiska preko 18,7 kPa (140 mm Hg) za sistolni i 12 kPa (90 mm Hg) za dijastolni pritisak. Razvoj arterijske hipertenzije može nastati bez jasnog uzroka, tzv. primarna ili esencijalna hipertenzija i u određenim bolestima unutrašnjih organa, takozvana sekundarna arterijska hipertenzija kod najvećeg broja ispitanika (u oko 85%) je u pitanju primarna arterijska hipertenzija, a u oko 10% je sekundarna hipertenzija, udružena s bubrežnim parenhimskim oštećenjima, a samo u 5% ispitanika bila je izazvana os talim, potencijalno izlečivim poremećajima (bolesti endokrinog sistema, bolesti nervnog sis-

tema, hipertenzija u bolestima srca i krvnih sudova, jatrogena hipertenzija, hipertenzija izazvana stresom, postoperativna hipertenzija, hipertenzija izazvana upotrebom alkohola i droge).²

Sa kliničkog stanovišta, prema vrednostima arterijskog pritiska, hipertenzija se deli na labilnu kada se povišeni krvni pritisak vraća na normalu i na fiksnu, kada je pritisak veći od 21,3/12,7 kPa (160/95 mm Hg). Što se tiče toka bolesti, hipertenzija se deli u tri stadijuma.

Prvi stadijum kada je pritisak veći od 160/95 mm Hg, ali ne postoje organske promene na očnom dnu, srcu i bubrezima.

Drugi stadijum se karakteriše hipertrofijom levog srca, sa promenama na EKG-u, promenama II stepena na očnom dnu, pojavom proteinurije i znacima od strane CNS-a: glavobolje, zujanje u ušima, vrtoglavice i druge tegobe.

Treći stadijum se odlikuje znacima hipertrofije levog srca, poremećajima srčanog ritma, znacima popuštanja levog srca, edemom pluća, pojavom hipertenzivnih kriza sa edemom pluća, čestim anginoznim tegobama. Promene na očnom dnu su III i IV stepena. Poremećaji u bubrezima manifestuju se proteinurijom, hematurijom, povećanim serumskim vrednostima ureje i kreatinina, u CNS-u glavoboljom, vrtoglavicom, neurološkim ispadima i drugo.

Prema preporuci Svetske zdravstvene organizacije (uzimajući u obzir pre svega rizik hipertenzije za nastanak cerebrovaskularnih, kardiovaskularnih i drugih oboljenja), arterijska hipertenzija je na osnovu vrednosti krvnog pritiska podeljena u određene grupe(tabela 1.)

Tabela 1. Klasifikacija arterijske hipertenzije po preporuci Svetske zdravstvene organizacije

	SISTOLNI PRITISAK			DIJASTOLNI PRITISAK	
	KPA	MM HG		KPA	MM HG
Normotenzija	do 18,5	140	I/II	do 12,0	90
Granična	18,5-21,3	140-160	I/II	12,0-12,7	90-95
Umerena	21,3-24,0	160-180	I/II	12,7-14,0	95-105
Teška	Preko 24	180	I/II	Preko 14,0	105
Izolovana sistolna	preko 21,3	160	I	do 12,0	90
Sistolna granična	18,5-21,3	140-160	I	do 12,0	90
Izolovana dijastolna	do 18,5	140	I	preko 12,7	95
Dijastolna granična	do 18,5	140	I	12,0-12,7	90-95

Postoji klasifikacija krvnog pritiska za odrasle koju je dao Američki nacionalni komitet - Joint National Committee USA (Tabela 2).³

Postoje različiti podaci o učestalosti arterijske hipertenzije kod bolesnika sa BEN, bez obzira što je jedan od osnovnih kriterijuma za dijagnozu odsustvo hipertenzije. Mnogi bolesnici koji nisu u bubrežnoj insuficijenciji, imaju pretežno normalan krvni pritisak, dok se za starije bolesnike, i za one koji su u bubrežnoj insuficijenciji to ne može reći. Otkrivanje i lečenje hipertenzije usporava napredovanje bolesti i produžava život bolesnika.⁴

Danilović (1973) iznosi da se kod 30-40% endemskih nefropata nalazi hipertenzija sa sistolnim pritiskom do 200 mm Hg i dijastolnim do 110 mm Hg.⁵ Hrisoho (1965) navodi slučajeve maligne hipertenzije i maligne encefalopatije i ukazuje na njihov patogenetski značaj kliničke simptomatologije i pogoršavanja hronične bubrežne insuficijencije.⁶ Puhlev i saradnici (1974) navode da se u Bugarskoj hipertenzija sreće kod 10% endemskih nefropata.⁷ Brukner (1965) nalazi kod 85,7% slučajeva postojanje normalnog krvnog pritiska i zaključuje da je udruženost hipertenzije sa ovom bolešću retkost.⁸ Strahinjić i saradnici nalaze da je najveći broj obolelih 64,8% bez povišenog krvnog pritiska, a da je sistolni pritisak povećan kod 14,6%; dijastolni kod 1,5% i sistolno-dijastolni kod 19,1% bolesnika sa BEN.^{1,9}

Kod bolesnika sa BEN, koji su na hroničnom programu hemodijalize, regulacija povišenog krvnog pritiska je od velikog značaja. Većini bolesnika krvni pritisak se može regulisati ultrafiltracijom, što pokazuje povezanost krvnog pritiska sa povećanim volumenom ekstraćelijske tečnosti.¹⁰

Tabela 2. Klasifikacija krvnog pritiska po preporuci Američkog nacionalnog komiteta

	SISTOLNI PRITISAK			DIJASTOLNI PRITISAK	
	KPA	MM HG		KPA	MM HG
Normotenzija	do 18,5	140	I/II	do 12,0	90
Granična	18,5-21,3	140-160	I/II	12,0-12,7	90-95
Umerena	21,3-24,0	160-180	I/II	12,7-14,0	95-105
Teška	Preko 24	180	I/II	Preko 14,0	105
Izolovana sistolna	preko 21,3	160	I	do 12,0	90
Sistolna granična	18,5-21,3	140-160	I	do 12,0	90
Izolovana dijastolna	do 18,5	140	I	preko 12,7	95
Dijastolna granična	do 18,5	140	I	12,0-12,7	90-95

Tabela 3. Krvni pritisak kod ispitanika sa BEN i DBB u zavisnosti od stepena HBI

KATEGORIJA	SISTOLNI PRITISAK		DIJASTOLNI PRITISAK	
	KPA	MM HG	KPA	MM HG
NORMALNA	do 17,3	130	do 12,0	85
GRANIČNA	17,3-18,5	130-139	12,0-12,7	85-89
HIPERTENZIJA				
I stepen (blaga)	18,5-21,3	140-159	12,0-13,3	90-99
II stepen (umerena)	21,3-24,0	160-179	13,3-14,7	100-109
III stepen (teška)	24,0-28,0	180-209	14,7-15,9	110-119
IV stepen (maligna)	preko 28,0	210	Preko 16,0	120

Tabela 4. Sistolno-dijastolna hipertenzija i stepen hipertenzije ispitanika sa BEN i DBB u zavisnosti od stepena HBI

		ENDEMSKA NEFROPATIJA (n=66)			DBB (n=57)
HBI		Incipijentna (n=7)	Preterminalna (n=9)	Terminalna (n=50)	Terminalna (n=57)
Krvni pritisak	sistolni	18.37±2.06	18.63±2.16	18.74±2.37	20.41±1.48
	dijastolni	11.66±1.23	11.69±1.39	11.72±1.46	12.82±1.12
Hipertenzija	Sistolna	20.00	20.50	20.27	22.75
	Dijastolna	13.00	13.00	13.10	13.89
Starost (godine)	Xsr±SD	56,00±7,018	57,77±5,894	57,18±6,546	56,439±7,292

Cilj

Cilj rada je komparacija krvnog pritiska i hipertenzije hemodijaliziranih bolesnika sa balkanskom endemskom nefropatijom (BEN) i drugim bubrežnim bolestima (DBB).

Metod i materijal

Ukupnu studijsku populaciju sačinjavala su 123 ispitanika iz Jablaničkog okruga, od kojih su 66 bili sa BEN (7 ispitanika sa incipijentnom hroničnom bubrežnom insuficijencijom/HBI; 9 sa preterminalnom i 50 sa terminalnom HBI koji su bili na hroničnom programu hemodijalize, (HD) a 57 HD-ispitanika DBB (kontrolna grupa).

U našem radu, ispitivanje krvnog pritiska HD-bolesnika obavljeno je pre hemodijalizne sesije. Za korektnu procenu krvnog pritiska, analizu je potrebno sprovesti u dane kada bolesnik nije na HD (the dialysis free period, 15-20 sati nakon HD, kada je volumen ekstrakcelularne tečnosti sličan volumenu zdravih osoba). Za prikaz rezultata korišćeni su programi Microsoft Office XP. Analize su radjene upotrebom SPSS 8.0. Korišćeni su sledeći statistički parametri : aritmetička sredina (Xsr) i standardna devijacija (+/- SD). Statistička značajnost je prihvaćena na nivou od p<0.05.

Rezultati

Ukupnu studijsku grupu sačinjavala su 123 ispitanika, od kojih je 66 bilo sa BEN u različitim fazama HBI: 7 sa incipijentnom HBI, 9 sa preterminalnom i 50 sa terminalnom HBI, koji su bili na hroničnom programu hemodijalize. Kontrolnu grupu sačinjavala su 57 HD-ispitanika DBB.

HD-ispitanici sa BEN obuhvatala su 50 ispitanika (23 muškarca i 27 žena), starosti od 47 do 72 godine ($X_{sr}=57,18$; $SD=6,546$) a kontrolnu grupu 57 hemodijaliziranih ispitanika sa DBB (26 muškaraca i 31 žena) starosti od 43 do 72 godine ($X_{sr}=56,439$; $SD=7,292$). Ispitanika sa BEN, koji nisu bili na HD (sa incipijentnom i preterminalnom HBI) bilo je 16 (10 žena i 6 muškaraca), starosti od 46 do 72 godine ($X_{sr}=57,00$; $SD=6,348$).

Podaci o analizi krvnog pritiska pokazuju da je niži kod bolesnika sa BEN (tabela 3.).

Kod HD-bolesnika sa BEN, hipertenzija je zastupljena u 38% slučajeva, dok je kod HD-bolesnika DBB u 43,86% (Tabela 4.)

Diskusija

Pratili smo krvni pritisak i hipertenziju kod hemodijaliziranih bolesnika sa BEN i upoređivali, kako sa hemodijaliziranim bolesnicima DBB, tako i sa ispitanicima sa BEN, koji nisu u terminalnoj bubrežnoj insuficijenciji. Kod sve tri grupe ispitanika sa BEN (u zavisnosti od stepena HBI), nema statistički značajne razlike upoređivanjem aritmetičkih sredina, kako sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska tako i sistolne i dijastolne hipertenzije ($p > 0.05$), ali u posmatranim grupama postoji razlika u pojavi učestalosti hipertenzije: kod početne HBI hipertenzija se javljala u 14,28%, u preterminalnoj HBI u 22,22%, dok kod terminalne HBI u 38,00%. Kod bolesnika sa BEN koji nisu bili na hemodijalizi, hipertenzija je bila početnog (I) stepena, dok je kod hemodijaliziranih bila u 8%, srednjeg, (II) stepena.

Podaci o analizi krvnog pritiska i hipertenzije hemodijaliziranih bolesnika pokazuju da je krvni pritisak niži kod BEN i hipertenzija

izraženija kod DBB. Prosečna vrednost krvnog pritiska BEN iznosila je 18,74/11,71 kPa dok je kod DBB 20,41/12,82 kPa. Prosečna vrednost hipertenzivnih hemodijaliziranih bolesnika sa BEN iznosila je 20,27/13,10 kPa dok kod DBB 22,75/13,89 kPa. Zastupljenost hipertenzije kod BEN (38,00%) je nešto manja nego kod DBB (43,86%) ali je kod DBB u 7,02% težeg (III-IV) stepena i istovremeno sa znacima hipertenzivne encefalopatije.

Rezultati mnogih istraživača se razlikuju u zavisnosti od posmatrane dobne grupe ali i od faze HBI. Bruckner i saradnici (1965) nalaze normalan krvni pritisak kod 85,7% i zaključuju da je udruženost hipertenzije i BEN retkost, što odgovara našim rezultatima, samo kod bolesnika sa BEN koji su u početnoj HBI (85,72%). Učestalost hipertenzije (38,00%) kod naših HD-bolesnika sa BEN odgovaraju rezultatima Strahinjića i saradnika (35,2%) i koji istovremeno nalaze sistolno-dijastolnu hipertenziju kod 19,1%, dok je u našoj studiji 30%.^{1,9} Naši rezultati se razlikuju od rezultata Puhleva i saradnika, (1974) koji navode učestalost hipertenzije kod 10% slučajeva.⁷

Zaključak

Kod hemodijaliziranih bolesnika sa BEN, hipertenzija je zastupljena u 38% slučajeva, dok je kod DBB u 43,86%. Kod BEN nije uočena izražena (III-IV stepen) hipertenzija, dok se kod DBB nalazi u 7,02% slučajeva i istovremeno sa znacima za hipertenzivnu encefalopatiju. Nismo našli slučajeve maligne hipertenzije i maligne encefalopatije za razliku od rezultata drugih autora koji su ukazivali na njihov patogenetski značaj kliničke simptomatologije i pogoršavanja HBI.⁶

Literatura

1. Strahinjić S.: Prilog poznavanju rane dijagnostike endemske nefropatije, Doktorska disertacija, Niš, Medicinski fakultet 1975:129
2. Antić R., Hadži-Tanović V.: Bolesti srca, Savremena praksa, drugo izdanje, Beograd 2002:313-320
3. Joint National Committee USA; Arch. Intern. Med., 1993, 153:154
4. Radovanović Z., Sindjić M., Polenaković M., Djukanović Lj., Petronić V.: Endemska nefropatija, Zavod za

- udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 2000
5. Danilović V.: Diagnosis of endemic nephropathy, radovi XLVII AN BIH, 1973;17,53-64
 6. Hrisoho D.: Klinički karakteristiki na Vitinska nefropatija. Doktorska disertacija, Skoplje, 1965.
 7. Puchlev A., Popov N., Astrug A., Dotchev D.: Clinical studies on endemic nephropathy, Bulg. academia na naukate, Sofia; 1974 :17-24
 8. Bruckner I., Yosin C., Lazarevscu R., Paraskiv D., Manescu N., Sreban M., Titeica M.: A clinical study of nephropathy of an endemic character in the People s Republic Rumunia, Int.Symp. on endemic nephropathy, Sofia, 1963, Bulg.acad, sci, press, 1965;23-25
 9. Strahinjić S., Raičević R., Stefanović V.: Arterijski krvni pritisak u endemskoj nefropatiji, Kliničko-epidemiološka studija, Prvi nauči sastanak nefrologa Jugoslavije, Struga, 1977;211-218.
 10. Glogovac S.: Kliničko i epidemiološko istraživanje bolesnika sa endemskom nefropatijom. Magistarska teza, Medicinski fakultet, Nis, 2002

BEZBEDNOST PRIMENE PROIZVODA OD LEKOVITOG BILJA U PSIHIJATRIJI

Ivajlo Ilijev¹, K. Lazarević²

¹ Centar za psihoterapiju „Ogledalo“ Niš

² Institut za javno zdravlje Niš

SAŽETAK

U toku proslednjih nekoliko godina u svetu je za-beležena povećana potrošnja proizvoda od lekovitog bilja.

Cilj ovog rada je revijski prikaz literaturnih podataka o mogućem riziku (neželjenim dejstvima, toksično-sti, interakciji sa lekovima), nastalom zbog upotrebe proizvoda od lekovitog bilja (*Hypericum perforatum*, *Piper methysticum*, *Valeriana officinalis*, *Ginkgo biloba*, *Panax ginseng*) u psihijatrijskoj praksi.

Rezultati malog broja sprovedenih studija su ne-dovoljni da bi se doneli konačni zaključci o bezbed-nosti ovih proizvoda. Bolja edukacija lekara i pacije-nata sa neželjenim dejstvima, kontraindikacijama i interakciji nekih sastojaka lekovitog bilja sa konven-cionalnim lekovima, omogućila bi bezbedniju pri-menu ovih proizvoda u psihijatrijskoj praksi.

Ključne reči: proizvodi od lekovitog bilja, mentalni poremećaji

SUMMARY

The use of plants for the treatment of different dis-orders has increased considerably in recent years.

The purpose of this article was to review the liter-ature on the potential risks (side effect, toxicity and adverse interaction with drug) of commonly used herbal products (*Hypericum perforatum*, *Piper methysticum*, *Valeriana officinalis*, *Ginkgo biloba*, *Panax ginseng*) in psychiatric practice.

Results of these studies are insufficient and inconclusive, and more research should be conduct-ed. Better education of patients and health profes-sionals could enable safe and proper use of these products in psychiatric practice.

Key words: herbal products, mental disorders

Uvod

Svaka četvrta osoba u svetu tokom svog živo-ta pati od nekog duševnog poremećaja ili pore-mećaja ponašanja.¹ Većina ovih poremećaja leči se medikamentima, čija upotreba često izaziva neželjena dejstva.^{2,3} Rezultati istraživanja Insti-tuta za javno zdravlje Srbije ukazuju da sedative u Srbiji koristi značajan broj odraslog stanovniš-tva: u 2000. upotrebljavali su ih 13%, a 2006. godine 14% ispitanika.⁴

Antički lekar Askelepije iz Tesalije je u leče-nju primenjivao princip - “Prvo reč, pa lekovita biljka“, što su neki današnji lekari izmenili u “Prvo reč, potom biljni lek, a zatim jako sintet-sko terapijsko sredstvo”.⁵ Rezultati sprovedenih studija ukazuju da primena proizvoda od lekovi-

tog bilja može biti korisna kod nekih lakših mentalnih poremećaja.⁶

Cilj ovog rada je prikaz literaturnih podataka o neželjenim dejstvima, toksičnim efektima, interakciji sa nekim lekovima, koje može izaz-vati primena proizvoda od lekovitog bilja čija je upotreba česta kod osoba sa lakšim mentalnim poremećajima.

Primena proizvoda od lekovitog bilja u psihijatriji

U toku poslednje dve decenije poraslo je inte-resovanje naučne javnosti o mogućnosti primene fitoterapije u lečenju mentalnih poremećaja (21.409 objavljenih radova). Biljke, najčešće obrađivane u navedenoj literaturi su: *Hypericum perforatum* (L; n= 937) i *Ginkgo biloba* (L; n = 694).⁷

Adresa autora: Lazarević Konstansa, Institut za javno zdravlje Niš, Bul. Dr Zorana Đinđića 50 18000 Niš, tel. 018 4233587 lok139, E-mail: koni33@hotmail.com

I dok neki autori preporučuju primenu proizvoda od lekovitog bilja kod osoba sa lakšim mentalnim poremećajima,⁶ drugi ukazuju na moguće neželjene efekte, na interakciju sa nekim lekovima, kao i na nedovoljno ispitano toksično dejstvo biljnih sastojaka, ili na prisustvo kontaminanata.⁸

Poseban problem predstavlja kategorizacija biljnih proizvoda (lekoviti, dijetetski, kozmetički). Iako su biljne droge i preparati droga u dijetetskim suplementima u dozama nižim od terapijskih u biljnim lekovima, to ne znači da ne može doći do pojave neželjenih efekata i interakcija sa lekovima, naročito kod njihove dugotrajne primene.⁹

Kod blage uznemirenosti i nesanice tradicionalno se koriste lekoviti proizvodi na bazi šišarica hmelja (*Lupuli strobuli*), herbe Hristovog cveća (*Passiflorae herba*), lista matičnjaka (*Melissae folium*) i cveta lavande (*Lavandulae flos*).¹⁰

Danas je pažnja farmaceutske industrije usmerena prema proizvodima nekoliko biljaka (tabela 1): *Hypericum perforatum* (hiperika, bogorodičina trava, kantarion), *Piper methysticum* (Kava kava), *Valeriana officinalis* (Valerijan), *Ginkgo biloba* (Ginko) i *Panax ginseng* (Ženšen).

U periodu od 1999-2003 godine biljni suplementi kantariona, ginka i ženšena ubrajali su se među prvih šest najprodavanijih u Sjedinjenim Američkim Državama.¹¹

U 1997. godini u Nemačkoj je propisano 3,7 miliona ekstrakta *Hypericum perforatum*, što u odnosu na ukupan broj propisanih antidepresiva čini više od 25%. Valerijan je dobio naziv „prirodni valium“, jer uspešno uklanja anksioznost i nesanicu, a koren biljke kava-kava se od davnina koristi za pripremu čaja na Pacifičkim ostrvima i napitaka u mnogim zemljama sveta (12).

Na tabeli 1. prikazani su biljni proizvodi koji se koriste u psihijatriji, kod osoba sa lakšim mentalnim poremećajima.

Tabela 1. Proizvodi od lekovitog bilja koji se koriste u psihijatriji¹²

NAZIV BILJA	AKTIVNI SASTOJCI	INDIKACIJE
<i>Hypericum perforatum</i> (kantarion, trava svetog Jovana, Bogorodičina trava)	hipericin, pseudohipericin, hiperforin, biapigenin, rutin, kvercitrin	Umerena anksioznost i depresija
<i>Piper methysticum</i> (Kava kava)	kavalaktoni	Anksioznost
<i>Valeriana officinalis</i> (Valerijan)	valerična kiselina.	Anksioznost, nesanica
<i>Ginkgo biloba</i> (Ginko)	glikozidi (bioflavonidi), ginkolidi (terpenoidi)	Staračka demencija i depresija, migrena
<i>Panax ginseng</i> (Ženšen)	ginsenozidi ili eleuterozidi	Stres

Neželjena dejstva i toksični efekti - *Hypericum perforatum*

Neželjeni efekti nastali upotrebom proizvoda *Hypericum perforatum* su retki i obično blagi: gastrointestinalne iritacija, suvoća usta, umor, vrtoglavica, glavobolje, alergijske reakcije. Zabeležene su i psihičke, neurološke kao i genitourinarne smetnje. U 2006. godini 16 postmarketingških studija (34.834 ispitanika) utvrdilo je da je primena *Hypericum perforatum* u lečenju depresije 10 puta bezbednija od primene sintetičkih antidepresiva (nuspojave od 0.1-2.4%).¹³

Kod pacova dugo hranjenih ovom biljkom jedino je primećen gubitak telesne težine. Ekstrakt i ulje *Hypericum perforatum* mogu izazvati kod zečeva minimalnu iritaciju očiju, a podaci o eventualnom uticaju *Hypericum perforatum* na reproduktivni sistemi nastanka kancera nisu dostupni.¹⁴ Istraživanja pokazuju kako visoke doze mogu samo malo povećati senzitivnost na UV zračenje, ali nije utvrđena fototoksičnost.¹⁵

Neke studije utvrdile su da upotreba ekstrakta *Hypericum perforatum* ne utiče na kognitivni razvoj, ponašanje i rast, a druge ukazuju da utiče na smanjenje porođajne težine¹⁶, ili oštećenje jetre i bubrega.¹⁷ Iz tog razloga bi upotrebu ekstrakta trebalo izbegavati tokom trudnoće.

Piper methysticum (Kava Kava)

Ekstrakt biljke *Piper methysticum* obično je dobre podnošljivosti u preporučenim dozama. Retke su alergijske reakcije, blage gastrointestinalne smetnje, kao i vertigo.

Na početku upotrebe može doći do proširenja zenica i poremećaja akomodacije oka. Porast jetrenih enzima, holesterola, sniženje albumina i proteina primećeni su kod Aboriddžina koji su uzimali biljku kava-kava u velikim količinama.¹⁸ Usled primene ekstrakta mogu se javiti promene na koži, ali su one reverzibilne.¹⁹

Marta 2002. godine Centar za bezbednost hrane i ishranu (Center for Food Safety and Applied Nutrition) i Američka Agencija za hranu i lekove (U.S. Food and Drug Administration) upozorili su javnost da „Kava - dijetetski suplementi mogu izazvati oštećenje jetre“ Zbog moguće hepatotoksičnosti preparati kave zakonski su zabranjeni na tržištima Nemačke, Švajcarske, Francuske, Kanade i Velike Britanije.^{20,21}

Sadašnje toksikološke studije u okviru Nacionalnog toksikološkog programa (National Toxicology Program) koje se sprovode u SAD ispituju moguće toksično dejstvo kave na bubrege, mozak i hematopoetski sistem. U toku su i istraživanja o eventualnom toksičnom dejstvu ekstrakta kave na reproduktivni i nervni sistem.²² Upotreba kave u dozama 100 puta većim od terapijskih rezultira eruptivnim promenama na koži i iritacijom očiju.²³

Valeriana officinalis (Valerijan)

Valeriana officinalis je poznata po dobroj podnošljivosti, a alergijske reakcije su retke. Akutni neželjeni efekti ispoljavaju se kao mučnina, glavobolja i gastrointestinalne smetnje, i to jako retko. Nije bilo neželjenih efekata iako se koristi kod dece, u trudnoći i tokom dojenja.²⁴

Opisan je slučaj žene koja je u suicidalnoj nameri uzela 20 puta višu dozu od propisane, a sutradan je već bila otpuštena iz bolnice bez ikakvih posledica. Toksično dejstvo manifestovalo se 30 minuta nakon uzimanja preparata bolom u grudima, tremorom ruku i stopala i laganom glavoboljom. Elektrokardiografski nalaz, krvna slika i sve biohemijske analize, uključujući enzime jetre, bili su u granicama normale. Nisu primećeni toksični efekti kod trudnica koje su uzele dozu veću od internacionalnih preporuka.²⁵

In vitro studije dokazale su citotoksično dejstvo valedotrijata, ali ova toksičnost nema zna-

čaja jer se oni razgrađuju tokom proizvodnje i nema ih u gotovim proizvodima.

Neki autori ukazuju na hepatotoksičnost valerijana.²⁶ Nedavno je objavljen prikaz slučaja 38 godišnje žene²⁷ koja je obolela od ciroze jetre, za čiji se nastanak smatra odgovornom dugotrajna upotreba alkoholnog rastvora valerijana.

Gingko biloba (Ginko)

Ekstrakt Ginko biloba je kompleksna mikstura prirodnog proizvoda i spada u 6 najprodavanijih preparata u Sjedinjenim Američkim Državama.¹¹

Neki sastojci ekstrakta ginka su poznati mutageni, a drugi pod sumnjom da su kancerogeni u visokim dozama. U okviru Nacionalnog toksikološkog programa u SAD sprovodi se dvogodišnja studija o hroničnoj toksičnosti ekstrakata Ginko biloba, kako bi se ispitala bezbednost upotrebe suplemenata ove biljke za stanovništvo koje je u velikoj meri koristi.

Seme Ginko biloba sadrži u svom sastavu jak neurotoksin - ginkotoksin (4-O-methylpyridine), koji je nađen u niskim koncentracijama u nekim komercijalnim proizvodima. Toksični sindrom nastaje usled unosa više od 50 semenki ginka i manifestuje se poremećajem stanja svesti, toničko kloničkim konvulzijama, a može doći i do smrti.²⁸ Zbog toga se preporučuje kontrolisana upotreba proizvoda ove biljke²⁹ iako nisu zabeleženi mutageni, kancerogeni i teratogeni efekti usled korišćenja komercijalnog preparata ginka (22-27% flavonglukozida i 5-7% terpen laktona).³⁰

Mnoge studije ukazuju na uticaj ginkolida na inhibiciju procesa koagulacije.³¹

Panax ginseng (Ženšen).

Siegel je opisao takozvani „ginseng sindrom zloupotrebe“, koji nastaje nakon dugotrajne primene ženšena. Manifestuje se nervozom, hipertenzijom, nesanicom, dijarejom i kožnim eruptivnim promenama. Opisane su i manične epizode izazvane ginsengom.³² Jedan slučaj Stevens-Johnsonovog sindroma³³ primećen je nakon korišćenja preparata ove biljke.

Dva slučaja trovanja ženšenom manifestovala su se midrijazom, uznemirenošću, vrtoglavicom i delimičnim gubitkom svesti.³⁴ Mladić koji je uzimao preparata žen šena neprekidno, više od tri godine, javio se lekaru zbog povišenog krvnog pritiska, gubitka daha, vrtoglavice i smanjene koncentracije. Nakon što je prekinuo sa suplementacijom preparata, simptomi su nestali i nisu se vratili.³⁵

Toksičnost ginsenzida, jednog od aktivnih sastojaka ženšena, ispitivana je i na embriokulturama miševa.^{36,37} Utvrđeno je njegovo teratogeno dejstvo, te se njegova primena ne preporučuje u prvom tromesečju trudnoće. Novije studije zastupaju stav da je preporučen unos ženšena kod trudnica daleko niži od primenjenog u studijama te da ga zbog njegovih mnogobrojnih lekovitih svojstava ne treba izbegavati u trudnoći.³⁸ Da je primena proizvoda ove biljke bezbedna, stav je i SZO.³⁹

Kada je u pitanju primena proizvoda od lekovitog bilja uopšte, u trudnoći i tokom dojenja, za većinu nema podataka o primeni u ovim stanjima, ili su podaci o tome nepotpuni. Zbog toga je najbolje izbegavati ih tokom trudnoće i dojenja, a naročito u prvom trimestru.⁴⁰

Interakcije sa lekovima

Hypericum perforatum interreaguje sa MAO inhibitorima, pojačavajući efekat leka. Može izazvati i serotoniniski sindrom ukoliko se koristi višekratno, u kombinaciji sa selektivnim serotoniniskim inhibitorima. Interreaguje i sa lekovima iz grupe tetraciklina, sulfonamida, tiazidima i hinolonima povećavajući fotosenzitivni efekat ovih lekova. Istovremena primena kantariona sa barbituratima smanjuje dužinu njihovog delovanja, a sa digoksinom smanjuje efekat leka. *Hypericum perforatum* smanjuje i koncentraciju ciklosporina u serumu.⁴¹

Valeriana officinalis. Nisu opisane ozbiljnije interakcije, ali se ipak, ne preporučuje istovremena primena s alkoholom i benzodiazepinima⁴¹ i sa haloperidolom.⁴²

Piper methysticum (kava) pogoršava stanje kod pacijenata sa parkinsonizmom koji uzimaju levodopu.

Ginkgo biloba (ginkgo) interaguje sa antitromboticima i antikoagulantima, pojačavajući efekte ovih lekova.⁴³

Panax ginseng (ginseng) smanjuje koncentraciju alkohola i varfarina u krvi, a može izazvati i maniju. Žen-šen interreaguje sa hipoglikemicima, smanjujući efekat leka i sa diureticima Henleove petlje, povećavajući rezistenciju na diuretike. Istovremena primena žen šena i MAO inhibitora može da izazove glavobolju i tremor.⁴¹

Zaključak

U do sad objavljenim istraživanjima nisu zapažena česta, ili izražena neželjena dejstva, kao i toksični efekti (osim kod kave) nastali upotrebom proizvoda od lekovitog bilja. Njihovu primenu treba izbegavati uz lekove sa kojima pojedini sastojci ovih biljnih proizvoda interreaguju.

Lekari moraju biti edukovani ne samo o mogućem lekovitom svojstvu biljnih proizvoda, već i o načinu primene, neželjenim efektima i interakcijama sa konvencionalnim lekovima, kako bi pravovremeno informisali pacijente. Prijava neželjenih efekata, nastalih upotrebom proizvoda od lekovitog bilja, pomogla bi bezbednijoj primeni ovih proizvoda.

Literatura

1. WHO. The World Health Report 2001. Mental Health: New Understanding, New Hope. Geneva: WHO, 2001.
2. Mackin P. Cardiac side effects of psychiatric drugs. *Hum Psychopharmacol* 2008;23 Suppl 1:3-14.
3. Iqbal N, Lambert T, Masand P. Akathisia: problem of history or concern of today. *CNS Spectr* 2007;12(Suppl 14):1-13
4. Institut za javno zdravlje Srbije. Zdravlje stanovnika Srbije Đ Analitička studija 1997-2007. Beograd, 2008
5. Bloomfield H. Healing Anxiety with Herbs. Thorsons. An Imprint of HarperCollins Publishers, 1998.
6. Werneke U, Turner T, Priebe S. Complementary medicines in psychiatry: review of effectiveness and safety. *Br J Psychiatry* 2006;188:109-21
7. García-García P, López-Muñoz F, Rubio G, Martín-Agueda B, Alamo C. Phytotherapy and psychiatry: bibliometric study of the scientific literature from the last 20 years. *Phytomedicine* 2008;15(8):566-76.
8. Kovačević N. Procena bezbednosti biljnih suplementa. Drugi kongres o dijetetskim suplementima, Beograd 2009. Zbornik apstrakata: 9-11

9. Boniel T, Dannon P. The safety of herbal medicines in the psychiatric practice. *Harefuah* 2001 ;140(8):780-3, 805
10. Petrović S. Depresija i anksioznost- moguće primene biljnih lekova. *Arh farm* 2007;57(1-2):70-82
11. Wallace RB, Gryzlak BM, Zimmerman MB, Nisly NL. Application of FDA adverse event report data to the surveillance of dietary botanical supplements. *Ann Pharmacother* 2008;42(5):653-60
12. Jakovljević M, Peleš Mihajlović A, Šagud M, Rajačić M. Prirodni lijekovi u terapiji mentalnih poremećaja, *Medicus* 2002; 11(2):263-9
13. Schulz V.. Safety of St John's wort extract compared to synthetic antidepressants. *Phytomedicine* 2006; 13: 199-204.
14. No authors listed. Final report on the safety assessment of *Hypericum perforatum* extract and *Hypericum perforatum* oil. *Int J Toxicol* 2001;20 Suppl 2:31-9
15. Brockmoller J, Reum T, Bauer S, Kerb R, Hubner WD, Roots I. Hypericin and Pseudohypericin: Pharmacokinetics and Effects on Photosensitivity in Humans. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30 Suppl 2: 94-101
16. Dugoua JJ, Mills E, Perri D, Koren G: Safety and efficacy of St. John's wort (*hypericum*) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol* 2006;13: e268-276.
17. Gregoretti B, Stebel M, Candussio L, Crivellato E, Bartoli FDG: Toxicity of *Hypericum perforatum* (St. John's wort) administered during pregnancy and lactation in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;200 (3): 201-205.
18. Mathews JD, Riley MD, Fejo L, Munoz E, Milns NR, Gardner ID, et al. Effects of the heavy usage of kava on physical health: summary of a pilot survey in an aboriginal community. *Med J Aust* 1988; 148(11) :548-555
19. Gounder R. Kava consumption and its health effects. *Pac Health Dialog* 2006;13(2):131-5.
20. CFSAN. Center for Food Safety and Applied Nutrition(CFSAN): Kava-containing dietary supplements may be associated with severe liver injury. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Rockville, Maryland, March 25, 2002. (<http://www.cfsan.fda.gov/dms/ds-warn.html>):. 2002.
21. CFSAN. Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN):Letter to health care professionals: FDA issues consumer advisory that kava products may be associated with severe liver injury (document issued March 25, 2002), Rockville, Maryland: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, 2002. (<http://www.fda.gov/medwatch>). 2002.
22. Fu PP, Xia Q, Guo L, Yu H, Chan PC. Toxicity of kava kava. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2008 ;26(1):89-112
23. Fugh-Berman A, Cott JM. Dietary supplements and natural products as psychotherapeutic agents. *Psychosom Med* 1999;61(5):712-28
24. Hadley S, Petry JJ. Valerian. *Am Fam Physician* 2003;67(8):1755-1758.
25. Timothy S. Tracy, Richard L. Kingston. *Herbal Products: Toxicology and Clinical Pharmacology*. Humana Press, 2007
26. Vassiliadis T, Anagnostis P, Patsiaoura K, Giouleme O, Katsinelos P, Mpoumponaris A, Eugenidis N. Valeriana hepatotoxicity. *Sleep Med*. 2009 ;10(8):935.
27. Müller Z, Sárkány A, Altorjay A, Szilágyi A, Tura T, Ozsvár Z. Liver failure a la Eastern Europe. *Orv Hetil* 2009;150(12):555-7
28. Chan PC, Xia Q, Fu PP. Ginkgo biloba leave extract: biological, medicinal, and toxicological effects. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2007 ;25(3):211-44
29. Leistner E, Drewke C. Ginkgo biloba and ginkgotoxin. *J Nat Prod* 2010;73(1):86-92.
30. Melanie Johns Cupp. *Toxicology and Clinical Pharmacology of Herbal Products*. Humana Press, 2000
31. Kloft C, Kellermann A. Bleeding caused by Ginkgo biloba extract? *Pharm Unserer Zeit* 2009;38(5):440-6.
32. Siegel RK. Ginseng abuse syndrome. Problems with the panacea. *JAMA* 1979;241(15):1614-5.
33. LaFrance WC Jr, Lauterbach EC, Coffey CE, Salloway SP, Kaufer DI, Reeve A, et al. The use of herbal alternative medicines in neuropsychiatry. A report of the ANPA Committee on Research. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000;12(2):177-92
34. Lou BY, Li CF, Li PY, et al. Eye symptoms due to ginseng poisoning. *Yen Ko Hsueh Pao (CHINA)* 1989; 5: 96-7
35. Hammond TG, Whitworth JA. Adverse reactions to ginseng ŠabstractĆ. *Med J Aust* 1981; 1 (9): 492
36. Liu P, Xu Y, Yin H, Wang J, Chen K, Li Y. Developmental toxicity research of ginsenoside Rb1 using a whole mouse embryo culture model. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2005 ;74(2):207-9
37. Liu P, Xu YJ, Yin HJ, Zhang ZF, Wang JB, Chen KJ, Li Y. Effects of ginsenoside Rb1 on mouse embryonic development in vitro. *Wei Sheng Yan Jiu* 2005; 34(2):175-7
38. Seely D, Dugoua JJ, Perri D, Mills E, Koren G. Safety and efficacy of panax ginseng during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol*.2008;15(1):87-94.
39. World Health Organization. *Radix Ginseng*. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants Vol. 1. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999:168-182.
40. Petrović S, Dobrić S. Bezbedna primena biljnih lekova u trudnoći i tokom perioda dojenja. *Arh farm* 2006;56(3):225-39
41. Šobajić S, Đorđević B, Vidović B. Interakcije najčešće korišćenih suplemenata sa lekovima i sastojcima hrane. *Zbornik radova i sažetaka X međunarodnog kongresa preventivne medicine Vrnjačka Banja* 2008. *Zbornik radova* 93-97.
42. Dalla Corte CL, Fachineto R, Colle D, Pereira RP, Avila DS, Villarinho JG, et al. Potentially adverse interactions between haloperidol and valerian. *Food Chem Toxicol* 2008;46(7):2369-75.
43. No authors listed. Haemorrhage due to Ginkgo biloba? *Prescrire Int* 2008 ;17(93):19.

KOMBINACIJA DOKSORUBICINA I KETOKONAZOLA KAO DRUGE LINIJE TRETMA KOD HORMONO REFRAKTERNOG KARCINOMA PROSTATE

Dragan Ž. Grebenarović¹, Dj. M. Argirović², A. Argirović¹, T. A. Zirojević¹

¹ Kliničko Bolnički Centar -Zemun, Urološko odeljenje

² Klinički Centar Srbije - Beograd, Urološka Klinika, i Poliklinika "Argirović", Urologija

SAŽETAK

Cilj: Estramustin (EST) i vinblastin (VBL) predstavljaju efektivan tretman prve linije kod hormono refrakternog karcinoma prostate (HRKP). Prognoza kod progresije posle prve linije terapije je loša. Mi smo evaluirali efikasnost doksorubicina (DOX) i keteokonazola (KET) kod neuspeha sa terapijom prve linije (EST/VBL).

Metod: Ukupno 40 pacijenata sa HRKP je imalo tretman sa KET u ukupnoj dnevnoj dozi od 1200 mg, uz substituciju hidrokortizonom (30 mg) i DOX (35 mg/m², nedeljno) do progresije. Svi pacijenti su imali progresiju PSA, 36 (90%) je imalo koštane metastaze (bolne u 66%) i 16 (40%) merljive metastaze u mekim tkivima.

Rezultati: Ukupno smanjenje nivoa PSA je konstatovano kod 18 pacijenata (45%, 95% interval poverenja IP 26.3% do 62.3%) i 6 (37.5%, 95% IP 8.4% do 68.1%) od 16 pacijenata sa merljivim metastazama je imalo odgovor na terapiju. Subjektivno poboljšanje je postojalo kod 12 od 22 pacijenta (54%) sa bolnim koštanim metastazama. Devet pacijenata (22%) su živi bez znakova progresije za srednje praćenje od 19.5 meseci. Srednje vreme preživljavanja je bilo 13.05 meseci, a srednje vreme za progresiju 3.9 meseci. Toksicitet je bio umeren sa samo 4 slučaja nehematološkog toksiciteta G3 ili G4.

Zaključak: Kombinacija DOX i KET je efikasna, dobro podnošljiva terapija druge linije kod HRKP.

Ključne reči: karcinom prostate, ketokonazol, doksorubicin.

SUMMARY

Objectives: Estramustine (EST) and vinblastine (VBL) is an effective 1st-line treatment for hormone-refractory prostate cancer (HRPC). The prognosis subsequent to progression after 1st-line therapy is poor. We evaluated the efficacy of combination doxorubicin (DOX) and ketoconazole (KET) following failure to 1st-line therapy EST/VBL.

Methods: A total of 40 patients with HRPC underwent management with KET in total daily doses of 1.200 mg with hydrocortisone substitution (30 mg) and DOX 35 mg/m², weekly, until progression. All patients had PSA progression, 36 (90%) had bone metastasis (painful in 66%) and 16 (40%) had measurable soft tissue metastasis.

Results: The overall decrease of PSA level was verified in 18 patients (45%, 95% confidence interval CI 26.3%-62.3%) and 6 (37.5%, 95% CI 8.4%-68.1%) of 16 patients with measurable disease had a response to therapy. Subjective improvement occurred in 12 of 22 patients (54%) with painful bone metastasis. Nine patients (22%) are alive with no progression at median follow-up of 19.5 months. The median overall survival (OS) time was 13.05 months and the median time to progression (TTP) was 3.9 months. Toxicity was mild with only 4 cases of non-hematologic G3 and G4 toxicity.

Conclusions: The combination of DOX and KET is an effective, well tolerated 2nd line therapy for HRPC.

Key words: prostate cancer, ketoconazole, doxorubicin

Introduction

Metastatic or locally advanced PC that has become refractory to androgen ablation therapy results in considerable morbidity, and the median survival remains poor, with a range of 10 to 20 months.¹ Despite the recently demonstrated survival benefits of EST, mitoxantron (MIT) or docetaxel (DOC)-based chemotherapy, most patients will progress within 6 months and will need additional treatment.²

Second-line chemotherapy has been reported to be efficient in some cases, although a standard treatment in that setting does not exist.

DOX has demonstrated activity against HRPC and has been studied as both 1st-line and 2nd-line treatment.^{3,4,5,6} In the 1st-line setting, DOX combined with prednisone was compared with prednisone alone in a small randomized study. The combination arm showed improvement in the subjective responses and durable stable disease, but the study was not powered to detect survival difference.^{3,5} The traditional 3-week regimen was initially used. Nevertheless,

Adresa autora: Djordje Argirovic, Clinic of Urology, Clinical Center of Serbia, Outpatient Clinic "Argirovic", Urology, Belgrade, Cvijiceva 84A, Tel.: + 381 11 2788 498, Fax.: + 381 11 32 90 324, E-mail: cvijiceva@yubc.net

evidence has shown that chemotherapy can also be effective against PC if used in lower and more frequent doses.^{3,5,6,7} Weekly administration has been shown to result in considerable responses in soft tissue, bone, and visceral metastasis of the disease, and acute toxicity is minimized with improvement in performance status and diminution of bone pain has been observed.^{8,9} Importantly, a substantial reduction in cardiotoxicity has also been noted.^{10,11}

KET is an antifungal antibiotic that has been shown to have activity against PC.^{4,12} This activity is explained by blockage of both testicular and androgen biosynthesis and subsequent decrease in the circulation androgens to castrate levels.¹⁷ Additionally KET appears to have direct cytotoxic effects in PC cells that are deprived of androgens.^{13,14,15,16} In vitro data have shown that KET blocks the multidrug resistance gene, which play an important role in the induction of chemotherapy resistance.^{17,18} These findings have provided the theoretical background for the combination of KET with chemotherapeutic agents. DOX combined with KET appears to be an attractive regimen, because previous reports have demonstrated responses ranging from 36% to 55%.^{4,5,6,7,8,9} Moreover, alternating with EST/VBL achieved responses of approximately 65%.^{10,19}

On the basis of these data, we have been using the combination of DOX and KET as 2nd-line treatment for HRPC. We used a more conventional weekly administration of DOX. We hereby report the efficacy and toxicity of this combination in patient with EST/VBL $\bar{D}$ resistant HRPC. The principal end-point of the study was PSA response.

MATERIAL AND METHODS

Patients

Histologic confirmation of PC was mandatory. Patients were selected for analysis if they fulfilled the following criteria:

(a) 2nd-line treatment with weekly DOX and KET ,

(b) they had received 1st-line chemotherapy with EST/VBL and had developed a relapse within 6 months, either clinically or serologically, by PSA progression according to the Prostate Specific Antigen Working Group criteria.²⁰ Additional inclusion criteria were Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0 to 3, adequate cardiac, renal and hepatic function, and a life expectancy of more than 3 months. An ejection fraction of at least 55% on cardiac echography was also required.

Treatment

All patients were treated with KET 400 mg orally 3 times daily with DOX 35 mg/sqm intravenously, administered weekly, until progression. Oral hydrocortisone (20 mg every morning and 10 mg every evening) was given, with KET to avoid corticosteroid deficiency. DOX was given until the completion of 12 administrations, biochemical or objective progression, or unacceptable toxicity. When the patient were no longer receiving KET, hydrocortisone was tapered by 5 mg every 3 days until complete discontinuation. The median cumulative doses was 225 mg/sqm (range 50-600). The doses of KET was reduced in 14 pts (35%).

The criteria for administration therapy were a neutrophil count greater than 1.000/mm³ and platelet count of 100.000/mm³ or greater. Before the initiation of treatment, the disease was evaluated with PSA measurement, chest x-ray, bone scan, and ultra sound/computed tomography scan of the abdomen and minor pelvis. Additional radiologic evaluation of bone disease was performed if necessary for the evaluation of the efficacy of treatment. Progression of metastatic disease was demonstrated objectively in all patients prior to starting DOX and KET.

Criteria for response

For patients without measurable disease response was defined as a PSA decline of at least 50% sustained for at least 8 weeks with at least stable symptoms. In addition, patient with conventionally measurable disease were required

to show at least 50% reduction in the product of the greatest dimension. Progression was defined by any of the following events: 25% increase in PSA above the nadir level, new lesions by bone scan or other modality and worsening symptoms attributed to PC.

Evaluation of response

PSA level and liver function tests were performed 6-8 weeks after initiation of KET, subsequently every 3 months. The patients are monitored clinically and with PSA measurement every 3 months. The patients were specifically questioned about side effects. Termination of the therapy was undertaken if there was no PSA response, within 3 months or if side effects were intolerable (>3 hepatotoxicity, symptomatic peptic ulcer or gastritis), and referred to chemotherapeutical regimens (DOC and pronisone). Patients discontinuing treatment before the evaluation of the response for any reason were classified as nonresponder.

Statistical analysis

The time to progression (TTP) was calculated from the start of treatment to the date that a PSA increase or objective disease progression was 1st documented. Patients who died of disease related causes without previous documentation of disease progression were considered at the time to have disease progression. Survival was calculated from the initiation of treatment until the last contact or the date of death. The Kaplan-Meier method was used to calculate the TTP and survival curves. Statistical analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences, version 12.0, software.

Results

From March 1996 to November 2005, 40 consecutive patients with HRPC received 2nd-line combined chemotherapy with KET and DOX. The mean age at diagnosis of PC was 71.5 years (range 45-79). The median ECOG performance status was 1 (range 0-2) and life expectancy of at least 3 months. Bone metastases occurred in 36 (90%) (painful in 61%)

patients, and 16 (40%) had measurable soft tissue metastasis before starting 2nd-line chemotherapy. All patients had undergone previously bilateral orchiectomy as initial hormonal therapy. The median interval from diagnosis of PC to initiation of KET and DOX treatment was 22.3 months (range 2.5-205.7). At beginning of therapy, mean PSA value was 56.5 ng/ml (range 4.5-1580). Primary PSA treatment included radical prostatectomy in 7 patients (17%), radiotherapy in 11 patients (27%) and hormonal therapy in 22 patients (56%).

Clinical outcome

With a median follow-up of 19.5 months (range 3-48), 9 patients (22%) were alive with no progression. In 31 (78%), disease progressed and they died of their disease. The median overall survival (OS) time was 13.05 months (95% CI, 8.7%-17.3%), and median TTM was 3.9 months (95% CI, 2.0%-5.9%).

The PSA reduction > 50% was observed in 22 patients (55%) (95% CI, 38.3%-71.4%) with median survival time of 24 and 9 months for responders and non-responders ($p=0.0089$), respectively. Overall PSA response was verified in 16 patients (45%) (95% CI, 26.3%-62.3%) with median duration of 6 months (range 3-50). Subjective improvement occurred in 12 of 22 patients (54%) with painful bone metastasis. No improvement on bone scan was observed. Six patients (15%) had no response to treatment and in 16 patients (40%), the disease progressed. Of the 16 patients with measurable disease, the overall response rate was observed in 6 patients (37%) (95% CI, 8.4%-68.1%), with 2 complete (12%), 4 partial (29%) responses. Four patients (25%) had no change and in 6 (41%) their disease progressed.

Toxicity

Table 1. summarizes worst toxicities reported. There were 15 cases Grade (G) 3 or 4 toxicities reported. We observed 15 cases of G3 or 4 toxicity mainly as neutropenia in 4 patients (12%), renal in 1, hepatic in 1, stomatitis in 1 and onycholysis in 1. The only G3 liver and renal

toxicity occurred in the same patient. Neutropenia occurred in 7 patients (17%), but no neutropenic infection occurred. G2 cardiotoxicity was observed in 1 patient.

Alopecia was common, but only 7 patients had G3 alopecia. Nail changes were observed in 12 patients (30%) but most (n=11) were G1.

Table 1. Summary of observed toxicities

Toxicity	GRADE (N)			
	1	2	3	4
Neutropenia	1(2.5)	2(5)	3(7.5)	1(2.5)
Anaemia	8(20)	1(2.5)	-	-
Renal	2(5.0)	-	1(2.5)	-
Liver	2(5.0)	1(2.5)	1(2.5)	-
Stomatitis	-	-	1(2.5)	-
Alopecia	10(25)	1(2.5)	7(17.5)	-
Nausea/Vomiting	2(5.0)	-	-	-
Nail changes	11(27.5)	-	1(2.5)	-

Data in parenthesis are percentages

Discussion

The survival of patients with HRPC is poor, with range of 7 to 27 months.¹⁴ We reported the final results of the salvage treatment with KET and DOX following failure to EST/VBL. All patients were homogenously selected, on the basis of previously mentioned treatment regimen and a short interval to progression after 1st line therapy, thus selecting for resistance to EST/VBL.

The median OS was 13.05 months, with 9 patients (22%) still alive in a 19.5 months follow-up time. This is comparable to that reported in few previous studys. Specifically, a median OS of 12.5 months was reported in a study with various 2nd-line regimens,¹⁸ and a 9.8 month median OS was achieved with MIT and prednisone in randomized Phase II study in DOC-refractory patients.¹⁹ We also found an encouraging PSA response of 45%, but the median TTP for all patients was 3.9 months. The TTP in our cohort was similar to that of the 2 previous studies, as well as an another study using the sequence of DOC/MIT in 68 DOC-pretreated, but not necessarily refractory patients.²³ Our efficacy results have indicated that this regimen have some activity in this setting. Nevertheless, the contrast between OS and the short TTP could be explained by the selection of fitter

patients with slower disease progression who would be eligible for additional treatment after failure of 1st-line EST/VBL chemotherapy. Because 65% patients had performance status of 1 or 2, this study offer substantial information regarding this poor prognosis sub-group.

The toxicity profile was favorable. G3 and 4 toxicity was mainly hematologic. Equally important for patients quality of life was the weekly administration of DOX, thus avoiding frequent hospital visits. Cardiotoxicity is a major concern when DOX is used. We observed only 1 case of G2 cardiac toxicity. This low incidence of cardio-toxicity should be mainly attributed to the low median total dose of DOX and is consistent with a previous reports.^{3,4,5,6}

However, our previously reported results with high doses of KET with or without DOX in HRPC following failure to EST/VBL demonstrated no statistically significant difference regarding PSA response, OS and TTP, but the toxicity was more pronounced in group of patients managed with KET and DOX. From the other hand, we demonstrated that administration of high or intermediate doses of KET in HRPC is optimal mode of treatment of patients refractory to conventional androgen ablation therapy. According to our previous reports, cyclophosphamide and other different combination regimens can be considered as acceptable salvage paliative treatment in cases of progressive HRPC.

Conclusions

The combination of KET and weekly DOX with hydrocortisone substitution is an effective, well tolerated, 2nd-line chemotherapy for HRPC accompaied with mild toxicity. A PSA decrease > 50% appears to represent significant marker of survival in group of patients with androgen refractory but still hormone sensitive PC. PSA response to KET and DOX can be indentified within 1st 6-8 weeks of therapy allowing an early indentification of responders and non-responders. Responders will benefit from continuation of therapy and non-responders might be recruited for salvage cytotoxic

regimens at an early stage. Its efficacy is comparable with that of other reported therapies. Nevertheless, the prognosis of these patients remains poor, and research should continue on developing more efficient therapies against HRPC.

Literature

- Berthold DR, Sternberg CN, Tannock IF: Management of advanced prostate cancer after first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23:8247-8252.
- Calabro F, Sterberg CN: Current indications for chemotherapy in prostate cancer. *Eur Urol* 2007; 51:17-26.
- Rangel C, Matzkin H, Soloway MS: Experience with weekly doxorubicin (Adriamycin) in hormone-refractory stage D2 prostate cancer. *Urology*, 1992;39: 577;582.
- Millikan R, Baez L, Banerjee T, et al: Rnadomizefd phase 2 trial of ketoconazole and ketoconazole/doxorubicin in androgen independent prostate cancer. *Urol Oncol* 2001; 6:111;115.
- Argirovic D: Ketoconazole (KET) with or without doxorubicin (DOX) in patients with hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2005; 3 (Suppl 4):145.
- Argirovic D, Argirovic A: Phase II stdy of ketoconazole combined with weekly doxorubicin in patients with hormone;refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2009; 8 (Suppl 8):568.
- Sella A, Kilbourn R, Amato R, et al: Phase II study of ketoconazole combined with weekly doxorubicin in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 1994; 4:683-688.
- Ellehost JA, Tu SM, Amato R, et al: Phase II trial of alternating weekly chemo-hormonal therapy for patients with androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 1997; 3:2371-2376.
- Raghavan D: Non-hormone chemotherapy for prostatic cancer: principles of treatment and application for testing a new drugs. *Semin Oncol* 1988; 15:371-389.
- Von Hoff DD, Layard MW, Howes AE, et al: Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; 91:710-719.
- Torti FM, Bristow MR, Howes AE, et al: Reduced cardiotoxicity of doxorubicin delivered on a weekly schedule: assessment by endomyocardial biopsy. *Ann Intern med* 1983; 99:745-749.
- Tachtenberg J, Halpern N, Pont A: Ketoconazole: a novel and rapid treatment for advanced prostatic cancer. *J Urol* 1988; 130:152-153.
- Pont A, Williams PS, Ashar S, et al: Ketoconazole block testosterone synthesis. *Arch Intern Med* 1982; 142:2137-2140.
- Blagosklonny MV, Dixon SC, Figg WD: Efficacy of microtubule-active drugs followed by ketoconazole in human metastatic prostate cancer cell lines. *J Urol* 2000; 163:1022-1026.
- Argirovic D: An evaluation of high-doses of ketoconazole with hydrocortisone substitution in hormone refractory prostate cancer. *ACI* 2005; 4:51-54.
- Argirovic D: Intermediate doses of ketoconazole with hydrocortisone substitution in patients with progressive hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol Meet* 2007; 2(7):127.
- Dixon SC, Zalles A, Giordano C, et al: In vitro effect of gallium nitrate when combined with ketoconazole in the prostate cell line PC-3. *Cancer Lett* 1997; 113:111-116.
- Siegmund MJ, Cardavelli C, Aksentijevich I, et al: Ketoconazole effectively multidrug resistance in highly resistant KB cells. *J Urol* 1994; 151:485-491.
- Tu SM, Millikan RE, Mengistu B, et al: Bone targeted therapy for advanced androgen;independ carcinom of the prostate: a randomized phase II trial. *Lancet* 2001; 357:336-341.
- Bubley GJ, Carducci MA, Dahut W, et al: Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgenbt-independent prostate cancer recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 1999; 17:3461-3467.
- Beckman KW, Fleming MT, Scher HI, et al: Second-line chemotherapy for prostatic cancer: patient characteristics and survival. *Clin Prostate Cancer* 2005; 4:86-90.
- Rosenberg Je, Weinberg VK, Kelly WK, et al: Activity of second-line chemotherapy in docetaxel-refractory hormone-refractory prostate cancer patients: randomized phase 2 study of ixabepilone or mitoxantrone and prednisone. *Cancer* 2077; 110: 556-563.
- Michels J, Montemurro T, Murray N, at al: First- and second-line chemlotherapy with docetaxel and mitoxantrone in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2006; 106:1041-1046.

TRETMAN SEKUNDARNOG LIMFEDEMA RUKE

Sekula Mitić¹, S. Popović-Petrović², S. Mitić¹, D. Stojanović¹, V. Stojiljković¹

¹ Opšta bolnica Leskovac, Onkološko odeljenje

² Institut za onkologiju Vojvodine - Sremska Kamenica, Zavod za rehabilitaciju

SAŽETAK

Sekundarni limfedem ruke je izazvan promenom limfnog sistema, posle operacije malignog raka dojke u kombinaciji sa aksilarnom limfadenektomijom (uklanjanje limfnih čvorova pazuha), sa ili bez radioterapije. U dnevnoj bolnici za Onkologiju, u Opštoj bolnici u Leskovcu, lečenje limfedema je počelo. 1. februara 2008., prema metodologiji Odeljenja za Rehabilitaciju na Institutu za Onkologiju u Sremskoj Kamenici. Tretman sadrži: 1. program vežbi, 2. manuelnu limfnu drenažu, 3. tretman za korišćenje uređaja zelene štampe i 4. medicinski kompresijski rukav. Do 1. februara, 2010., 46 bolesnika je bilo na lečenju. Prosečna starost limfe je 2 godine, od 1 do 3 godine-39%, od 3 do 5 godina 22% i više od 5 godina-26%, u rasponu od 5 meseci do 18 godina. Opsežno merenje otečene ruke je uzeto na 5 različitih mesta i upoređeno je sa zdravom rukom. Faza kriterijuma je minimum 2 cm razlike u barem jednom od 5 merenja simetričnih nivoa ruku. Većina su 3. stepena (težak) limfedem (prečnika dužim od 6 cm), 21 (45,6%), zatim 2. stepen (umereni) limfedem (prečnika u rasponu od 4 cm 5,9 cm), 11 (23,9%), i 1. stepen (blagi) limfedem (prečnika u rasponu od 2 do 3,9 cm.) takođe 11 (23, 9%). Većina je otoka ruku (58,7%), a 34,8% se dešavaju u podlaktici. Kompletan tretman je primenjen na sve pacijente. Među pacijentima sa prvim stepenom limfedema, isti je smanjen za 60%, kod drugog stepena limfedema-54%, a kod trećeg stepena-37%. Posle tretmana, rezultat je sledeći-težak limfedem-28,3%, umereni limfedem-17,4%, dok je broj blagog limfedema porastao na 30,4%.

Rezultati lečenja su više nego zadovoljavajući, s obzirom na činjenicu da su postignuti uz pomoć rehabilitacije restitucije. Lečenje sekundarnog limfedema ruke može biti još uspešniji sa uključivanjem preventivne rehabilitacije.

Ključne reči: Sekundarni limfedem ruke, limfna drenaža.

SUMMARY

Secondary arm lymphedema is caused by the alteration of the lymphatic system, following the malignant breast cancer surgery in combination with axillary lymphadenectomy (arm pit lymph node removal), with or without radiotherapy. At the Daily hospital of Oncology, in General hospital in Leskovac, lymphedema treatment has been started on. February 1st, 2008., according to the methodology of the Department for rehabilitation at the Institute of Oncology in Sremska Kamenica. The treatment contains: 1. exercise programme, 2. manual lymphatic drainage, 3. treatment with the use of Green Press device, and 4. medical compression sleeve. Up to February 1st, 2010., 46 patients were under treatment. Average lymph age is 2 years, from 1 to 3 years-39%, from 3 to 5 years 22% and plus 5 years-26%, ranging from 5 months to 18 years. Circumferential measurement of the swollen arm has been taken on 5 different places and compared with the healthy arm. Stage criterium is minimum 2 cm of difference in at least one of 5 measuring symmetrical arm levels. Majorities are 3. degree (severe) lymphedemas (diameter longer than 6 cm) 21 (45,6%), followed by 2. degree (moderate) lymphedemas (diameter range from 4 cm to 5,9 cm) 11 (23,9%), and 1. degree (mild) lymphedemas (diameter range from 2. to 3,9 cm) also 11 (23,9%). Most of the swelling (58,7%) is of the brachium, while 34,8% occur in the forearm. Complete treatment has been applied to all patients. Among the patients with first degree lymphedema, the same was reduced by 60%, with second degree lymphedema-54%, and with third degree-37%. After the treatment, the results are the following-severe lymphedema- 28,3%, moderate lymphedema-17,4% , while the number of mild lymphedemas has increased to 30,4%.

Results of the treatment are more than satisfying, considering the fact that they are achieved with the help of restitutive rehabilitation. Treatment of the secondary arm lymphedema can be even more successful with the inclusion of preventive rehabilitation.

Key words: Secondary arm lymphedema, Lymph drainage.

Osnovne karakteristike sekundarnog limfedema ruke

Sekundarni limfedem ruke (SLER) je teško, hronično, progresivno oboljenje. U onkološkoj praksi je posledica oštećenja limfnog sistema nakon operacije malignog tumora dojke, sa evakuacijom sadržaja pazušne jame, sa radioter-

apijom, ili bez nje.^{1,2} Nastaje zbog disproporcije volumena limfe i transportnih kapaciteta limfnog sistema na strani operisane dojke. Dijagnostikuje se kod 6-30% tretiranih malignih tumora dojke.^{3,4} Ako se javi do dva meseca nakon operacije, toleriše se i smatra prolaznom komplikacijom zbog operacije ili zračenja. Ako se javi u roku od nekoliko meseci, do nekoliko godina posle tretmana, predstavlja ozbiljan terapijski problem.

Adresa autora: Prim. dr Sekula Mitić, Onkološko odeljenje, Opšta bolnica Leskovac, S. Vase, 16231 Turekovac, E-mail: sekula.mitic@gmail.com

Osnovni znaci bolesti su:

1. otok, pritiskom na kožu, ulegnuće se vraća duže od 5 sekundi,
2. poremećena tekstura kože na kojoj se vide otisci tkanine koji se teško povlače i
3. ruka je teška, smanjene pokretljivosti i fleksibilnosti.^{3,4}

Cilj rada

Sekundarni limfedem ruke (SLER), u onkološkoj praksi prolazi, najčešće, nezapaženo.

Subjektivne smetnje i funkcionalna oštećenja podređuju se radu na ranoj dijagnostici recidiva ili sistemske diseminacije tumorske bolesti.

Cilj rada je pokazati da se, u indikovanim stanjima, SLER može smanjiti, a funkcija ruke povratiti, ili bar bitno poboljšati.

Materijal i metod rada

U radu je u potpunosti korišćena metodologija Zavoda za rehabilitaciju Instituta za onkologiju Vojvodine u Sremskoj Kamenici i terapijski listovi sa obimom obe ruke na 5 mernih mesta.

Merenja su obavljana na početku i kraju svakog terapijskog ciklusa. Dužina jednog terapijskog ciklusa je 10 dana.

Rezultat tretmana je odnos indeksa edema (IE) bolesne ruke pre i posle tretmana, i zdrave ruke.³

Terapijski modaliteti

- Higijensko-dijetetske mere, program vežbi,
- manuelna limfna drenaža,
- aparaturna drenaža-aparat Green press 12,
- medicinski kompresijski rukav.

Navedeni modaliteti čine terapijski koncept kompletne dekongestivne fizikalne terapije (KDFT).³

Svi oboleli su prošli kompletan program DFT.

Rezultati rada

U periodu od 1. februara 2008. do 1. februara 2010. tretiran je SLER kod 46 žena, nakon za-

vršenog specifičnog onkološkog lečenja. Kod svih je uradjena radikalna operacija dojke, sa evakuacijom istostrane pazušne jame, čime su stvoreni uslovi za nastanak i razvoj SLER-a. Ostali vidovi onkološkog lečenja nisu posebno izdvajani.

Starost SLER-a

U obradjenoj grupi 39% obolelih ima otok ruke, starosti od 1-3 godine. Svaki peti živi sa limfedemom nastalim pre 3-5 godina. Četvrtina obolelih je sa otokom starijim od 5 godina. Jedna bolesnica ima limfedem starosti 18 godina. Prosečna starost otoka ruke iznosi 2 godine.

Starost SLER-a po godinama starosti do 1 godine 6 (13%), 1-3 godine 18 (39 %), 3-5 godina 10 (22 %) i preko 5 godina 12 (26 %). Minimalna starost - 5 meseci, maksimalna -18 godina a mediana starosti - 2 godine.

Mesto najvećeg obima

Radi stepenovanja limfedema, pre tretmana, obavljaju se merenja zdrave i bolesne ruke na 5 mernih mesta.

Upoređivanjem obima na simetričnim mestima određuje se stepen SLER-a.^{2,3,4,5}

Najčešće je povećan obim nadlaktice - 58,7% kao prvi bazen koji se puni od samog početka stvaranja limfedema.

Sledeće mesto najvećeg obima je podlaktica - 34,8%, kad budu iscrpljeni kompenzatorni mehanizmi nadlaktice.

Zglobovi su redje opterećeni otokom.

Najveći obim je izmeren na nadlaktici - za 18 cm veći od obima zdrave ruke.

Merna mesta:

- mcp zglobovi	1 (2,2%),
- ručni zglob	0 (0%),
- podlaktica	16 (34, 8%),
- lakat	2 (4,3%),
- nadlaktica	27 (58,7%).

Maksimalni obim je 18 cm.

Tabela 1. Stepeni SLER-a pre tretmana

0. stepen	do 1, 9 cm	3	6,6%
1. stepen	od 2-3,9 cm	11	23,9%
2. stepen	od 4-5,9 cm	11	23,9%
3. stepen	preko 6 cm	21	45,6%

Nakon merenja određuju se stepeni SLER-a prema razlici u obimu simetričnih mesta bolesne i zdrave ruke:

0. stepen - latentni stadijum predstavlja razliku u obimu do 1, 9 cm na bilo kom mernom mestu. Takvih je bilo 6,6%.
1. stepen - laki edem predstavlja razliku u obimu 2-3,9 cm. Ima ih 11 (23,9%).
2. stepen - srednje teški edem, razlika u obimu 4-5,9 cm. Takodje ih ima 11 (23,9%).
3. stepen - teški edem, razlika u obimu je preko 6 cm. Njih je najviše 21 (45,6%).

Skoro 70% je srednje teških i teških limfedema zbog stava većine onkologa i fizijatarata da je to stanje definitivno i da se lečenjem ne može popraviti. U Institutu za onkologiju Vojvodine, ovakvih edema je 20% (15% 2. st. +5% 3. st.).

Rezultati tretmana (redukcija otoka)

Tabela 2. Tretman SLER-a 0. stepena

do 80%	2	66,7%
>80%	1	33,3%
mediana	3	75%

Doktrinarno, SLER 0. stepena ne bi trebalo tretirati KDFT-om jer je neznatan i reverzibilan. Ipak, sva tri obolela su prošli kompletan program. Kod jedne obolele osobe postignuta je kompletna redukcija otoka (100%), kod druge je otok smanjen 66,7% a kod treće 75%. Mediana terapijskog odgovora iznosi 75%.

Tabela 3. Tretman SLER-a 1. stepena

bez odg.	1	9,1%
do 20%	1	9,1%
do 40%	1	9,1%
do 60%	3	27,3%
do 80%	5	45,4%
mediana	11	(60%)

Izuzetan terapijski odgovor, smanjenjem otoka 60-80%, postignut je kod skoro polovine obolelih 45,4%.

Kod svakog četvrtog bolesnika otok je smanjen za 40-60%. Kod jednog bolesnika nije bilo terapijskog odgovora zbog veoma izražene fibroze kože i potkožnog tkiva.

Prosečno smanjenje otoka u ovoj grupi iznosi 60%.

Tabela 4. Tretman SLER-a 2. stepena

bez odg.	3	27,3%
do 20%	0	0%
do 40%	1	9,1%
do 60%	4	36,3%
do 80%	3	27,3%
mediana	11	54%

Kod najvećeg broja obolelih (36,3%), sa srednje teškim edemom, postignuto je smanjenje otoka od 40-60%. Kod svake četvrte obolele osobe otok je smanjen čak do 80%, dok kod tri bolesnika nije bilo terapijskog odgovora, iako su 3-4 puta prošli kompletan program DFT. Razlog je - smanjen lokalni imunitet u kombinaciji sa nepoštovanjem higijenskih mera u prevenciji povreda i infekcija kože ruke. Prosečno smanjenje otoka u ovoj grupi iznosi 54%.

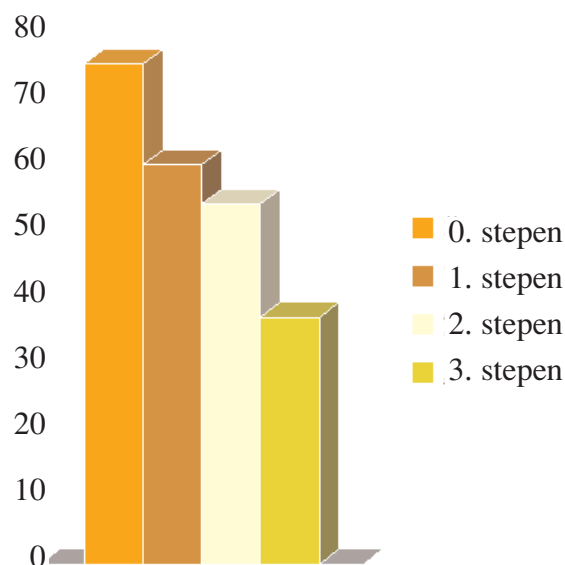
Tabela 5. Tretman SLER-a 3. stepena

do 20%	2	9,5%
do 40%	10	47,6%
do 60%	4	19,1%
do 80%	4	19,1%
>80%	1	4,7%
mediana	21	37%

Kod skoro polovine obolelih sa teškim edemom (47,6%), postignuto je smanjenje otoka od 20-40%. Jedna petina obolelih ima veoma dobar terapijski odgovor, do 60%, iako se radi o najtežem obliku SLER-a. Kod svake četvrte osobe postignut je izuzetan terapijski odgovor smanjenjem otoka za 60-80%. Prosečno smanjenje otoka ovog stepena iznosi 37%.

Tabela 6. Terapijski odgovor po stepenima SLER-a (medi-
ana odgovora):

0. stepen	75%
1. stepen	60%
2. stepen	54%
3. stepen	37%

Grafikon 1. Terapijski odgovor po stepenima SLER-a**Tabela 7.** Stepni SLER-a pre i posle tretmana

stepen	broj	%	broj	%
0.	3	6,6	11	23,9
1.	11	23,9	14	30,4
2.	11	23,9	8	17,4
3.	21	45,6	13	28,3

Pre početka tretmana broj srednje teških i teških edema ruke (2. i 3. stepena) bio je oko 70%. Posle dvogodišnjeg ležanja ovaj broj iznosi oko 45%.

Zaključak

Za 37% je smanjen broj srednje teških i teških edema ruke koji su prevedeni u laki i/ili latentni sler (0. ili 1. stepena) time je ostvaren cilj terapeuta-lekara i obolelih od sekundarnog limfedema ruke jer se smanjenjem otoka funkcija ruke znatno popravlja, a u pojedinim slučajevima dolazi do uspostavljanja njene normalne aktivnosti, iz preoperativnog perioda.

Uspeh u estetskom smislu, takodje, je veoma važan.

Rezultati tretmana su zadovoljavajući, jer su postignuti restitutivnom rehabilitacijom. Uvođenjem preventivne rehabilitacije, tretman sekundarnog limfedema ruke mogao bi biti mnogo uspesniji.

Literatura

1. Popović-Petrović Svetlana et al.-Prevention and treatment of secondary lymphedema of the arm in breast cancer patients. Arch. oncol.2002;10(2);77-8
2. Popović-Petrović Svetlana et al.-Physical treatment of secondary lymphedema of the arm in breast cancer patients. Archive of oncology 2002.,10(4)261-262
3. The Diagnosis and Treatment of periferall lymphedema Consensus Document of the International Society of Lymphology Executive Committe. Lymphology 2003;36:84-91
4. Ryan T.J.-A Search for Consensus Document Lymphology 2004;37(4);180-182.
5. Szuba A., Rockson GS. Lymphedema: classification, diagnosis and therapy.Vasc.Med.1998;3:145-56

CARSKI REZ I NJEGOVA PRIMENA U PORODILIŠTU OPŠTE BOLNICE LESKOVAC ZA PERIOD 1991-2009. I PERINATALNA SMRTNOST

Zoran Cakić¹, V. Videnović¹, S. Filipović¹, M. Ivanović¹, B. Cakić²

¹ Opšta bolnica Leskovac, Služba ginekologije i perinatologije

² Dom zdravlja Medvedja

SAŽETAK

Carski rez je operativna procedura kojom se kroz truh majke vrši ekstrakcija ploda najčešće u odmaklim stadijumima trudnoće.

Cilj rada je da pokaže procenat rasta primenjenog carskog reza na Odeljenju ginekologije i perinatologije u periodu od 1991-2009. godine i njegov uticaj na perinatalnu smrtnost. Kao izvor podataka korišćeni protokoli porodilišta i protokol perinatalne smrtnosti Službe ginekologije i perinatologije. Retrospektivna studija na 42.143 porodjaja i uradjenih 6.774 carska reza. Prema podacima iz porodilišnih protokola, uočen je trend smanjenja porodjaja za 70 po svakoj godini i to sa 3.005 u 1991.godini na 1.815 u 2009. godini. Najčešći razlozi za primenu carskog reza su komplikacije na porodjaju, iterativni carski rez i porodjaji iz rizičnih trudnoća. Procenat primenjenog carskog reza u 1991. je 10,1%, a u 2009. je 30.52%. Nema statističke značajnosti uočene u prvom i poslednjem petogodišnjem periodu za indikacije primenjenog carskog reza. Perinatalna smrtnost u 1991. godini je bila oko 30 promila, a u 2009. godini je ispod 10 promila. Primenjeni carski rez je povećan za oko 3 puta, za koliko je i umanjena perinatalna smrtnost.

Zaključak je da primenjeni carski rez predstavlja sigurnu proceduru u porodjaju i znatno je uticao na smanjenje perinatalne smrtnosti.

Ključne reči: carski rez, perinatalna smrtnost, Leskovac

SUMMARY

Caesarean section is a surgical procedure in which the fetus, in the advanced stages of pregnancy, is usually extracted through the mother's abdomen.

The aim is to show the increased percentage of applied cesarean section at the Department of Gynecology and perinatology in the period 1991-2009., and its impact on perinatal mortality. The maternity and perinatal mortality protocols in Gynecology and Perinatology were used as data sources. There was a retrospective study of 42,143 deliveries and 6774 cesarean sections performed. According to the maternity protocols, a trend of reduced deliveries by 70 for each year, from 3005 in 1991 to 1,815 in 2009., was observed. The most common reasons for the application of C-section are complications in childbirth, iterative cesarean section deliveries and the high-risk pregnancies. The percentage of applied cesarean section in 1991. was 10.1%, and in 2009. was 30.52%. No statistical significance was found in the first and last five-year period for indications of the applied c-section. Perinatal mortality in 1991. was around 30 per thousand, in 2009. was below 10 per thousand. The applied cesarean section has increased by about 3 times, the perinatal mortality was reduced for 3 times as well.

The conclusion is that the applied C-section is a safe procedure in childbearing and significantly influenced the reduction of perinatal mortality.

Key words: Caesarean section, perinatal mortality, Leskovac

Uvod

Carski rez je operativna procedura kojom se, rezom kroz truhni zid majke i zid uterusa vrši ekstrakcija ploda, najčešće u odmaklim stadijumima trudnoće kada je moguće preživljavanje ploda, a često i jedina metoda koja može spasiti

život majke, zbog komplikacija trudnoće. Učestalost izvodjenja carskog reza je u znatnom porastu u poslednjih 30 godina i to najčešće u razvijenim urbanim sredinama, kao i u institucijama koje primaju pacijente sa povećanim opstetričkim rizicima.

Tradicionalna podela indikacija za primenu carskog reza razvrstana je na:

- apsolutne indikacije,

- relativne indikacije,
- proširene indikacije.

Apsolutne indikacije se primenjuju u slučajevima kada apsolutno nije moguć porodaj prirodnim putem, zbog rizika po plod ili majku. Relativne indikacije podrazumevaju stanja kada porodaj vaginalnim putem nije apsolutno isključen. Proširene indikacije su najčešće u interesu deteta, kod stanja majki koja najčešće nisu samo indikacije za carski rez, ali u kombinaciji sa više drugih stanja kompromituju stanje deteta ili majke:

Apsolutnih kontraindikacija nema. Glavna kontraindikacija bi bila nepostojanje indikacije za carski rez. Primena carskog reza kod horioamnionitisa je diskutabilna, ali moguća.

Operativne tehnike

Otvaranje trbuha je moguće na sledeće načine:

- donjim medijalnim rezom, koji može biti paraumbilikalni ili infraumbilikalni,
- transfezalnim rezom po Pfannenstiela.

Otvaranje uterusu može se vršiti na sledeće načine:

- Korporalni-Songrenov carski rez
- Istmiko. cervikalni carski rez
 1. horizontalni (Kerr, Dorfler)
 2. vertikalni (Kronig, De Lee)
- Ekstraperitonealni carski rez
- Peritonealna ekskluzija
- Carski rez sa histerektomijom.

Korporalni carski rez sa vertikalnom incizijom kroz korpus uterusu se izvodi kod placente previe, ili visoko podignute bešike zbog ranijih operacija i skoro je napušten kao tehnika carskog reza. Apsolutno je kontraindikovano kod horioamnionitisa. Loše strane ovog pristupa su zbog obilnijeg krvarenja, opasnosti od infekcije, zbog težeg zarastanja, manje kvalitetna peritonizacija, posledične placente previe i spontane rupture uterusu u narednim trudnoćama.

Istmiko cervikalna incizija je najbolji pristup za carski rez. Prevažodno se koristi horizontal-

ni rez, koji manje krvari, brže zarasta, ne dozvoljava adhezije creva ili omentuma, smanjuje posledičnu rupturu uterusu u narednim trudnoćama, vremenski smanjuje pristup ekstrakciji ploda. Loša strana ovog pristupa je kolizija sa većim krvnim sudovima, sa mogućim dramatičnim krvarenjima. Vertikalni rez ima svoje povoljnosti jer ne dolazi u koliziju sa većim krvnim sudovima, ekstrakcija ploda je lakša, a adaptacija ivica reza zbog iste debljine je bolja. Loša strana ovog pristupa je mogućnost laceracija prema dole, uz laceraciju cerviksa uterusu i rascepa vagine.

Ekstraperitonealno otvaranje materice se izvodi u slučajevima kada postoji potreba izolacije inficirane površine od trbušnog kavuma i organa trbušne duplje. Izvodi se tako što se donjim, medijalnim rezom, ili ingvinalnim pristupom udje u Retziusov prostor, odgurne bešika u stranu, a plika veziko uterina naviše, a potom horizontalnim ili vertikalnim rezom udje u materičnu duplju i izvrši ekstrakcija ploda. Ovim pristupom je jako otežana ekstrakcija ploda, pa se često primenjuje vakum i forceps ekstrakcija ploda. U ovom pristupu obavezna je drenaža Retziusovog prostora.

Peritonealna ekskluzija je pristup koji se retko primenjuje i to u slučajevima kada se očekuje infekcija, poreklom iz uterusu. Tehnika se izvodi slično Dorflerovom carskom rezu, sa obavezom da se parijetalni i visceralni peritoneum iz predela veziko uterine plike ušiju i na taj način spreči komunikacija infekcije uterusu sa organima trbušne duplje.

Carski rez sa histerektomijom je u praksi ne tako retka operativna procedura, za koju se indikacije najčešće postavljaju intraoperativno, za vreme izvođenja carskog reza, ili zbog ranije utvrdjenih razloga. Izvodi se po završetku carskog reza, kada se nastavlja operativni zahvat najčešće subtotalnom, a redje totalnom histerektomijom.

Vaginalni carski rez se danas izuzetno retko primenjuje i to isključivo u ranijim periodima gestacije, kada postoji FMU ili malformacije ploda inkompatibilne sa životom. Pristup je preko prednjeg vaginalnog svoda uz sagitalni rez na

grlicu i donjem segmentu uterusa (Dührssen), ili poprečnim otvaranjem donjeg dela segmenta (Fuchs).

Cilj rada

Cilj našeg rada je da u periodu od 1991. do 2009. godine pokažemo procenat porasta broja carskog reza, razloge zbog čega je najčešće radjen i uporedimo perinatalnu smrtnost za praćeni period u Službi ginekologije i perinatologije Opšte bolnice Leskovac.

Metod rada

Kao izvor podataka korišćeni su porodjajni protokoli porodilišta, kao i evidencija perinatalne smrtnosti Odeljenja Ginekologije i perinatologije. Indikacije za upotrebljeni carski rez, zbog jednostavnijeg pregleda, svrstane su po preporuci Komiteta za donošenje preporuka i standarda u akušerstvu GAS SLD po sledećim grupama:

- disproporcije
- patološke prezentacije i karlična prezentacija
- sectio caesarea iterativa
- komplikacije u porodjaju
- ranije operacije i poremećaj statike genitalnih organa, urođenih anomalija genitalnih organa
- ostala oboljenja
- gemelli
- IVF

Rezultati i analiza

U ovoj retrospektivnoj studiji devetnaesto godišnjeg perioda obuhvaćeno je 42143 porodjaja, pri čemu su u ovom periodu uradjena 6.774 carska reza.

Tabela 1.

GOD.	91	92	93	94	95	96	97	98	99	00
Br.por.	3005	2892	2874	2778	2885	2674	2523	2417	2295	2249
GOD.	01	02	03	04	05	06	07	08	09	
Br.por.	2398	2285	2369	2351	2369	2111	1880	1851	1815	

Analizom broja porodjaja uočava se trend smanjenja broja porodjaja za prosečno 70 poro-

djaja godišnje, i taj trend se nastavlja i poslednjih godina.

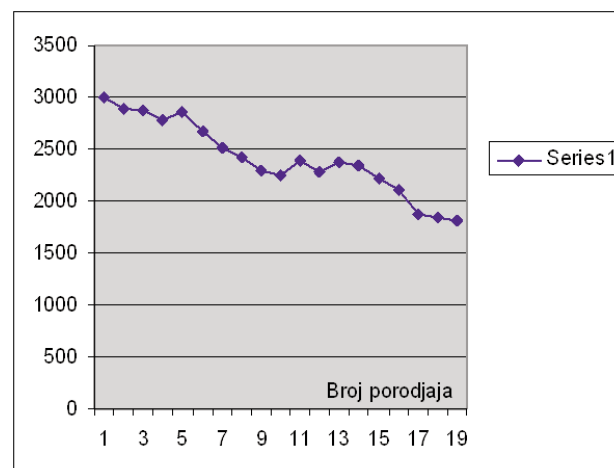
Upoređivanjem podataka za porodilišta koja pokrivaju isti, ili sličan broj stanovnika, uočeno je da je procenat smanjenja broja porodjaja uglavnom u istom procentu.

Analizirajući broj uradjenih carskih rezova uočava se konstantan procenat povećanja broja porodjaja završenih ovom akušerskom operacijom, što je prikazano u tabeli 2.

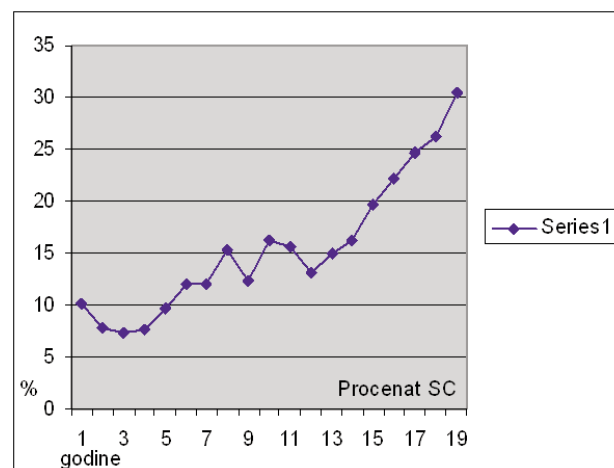
Tabela 2.

GOD.	91	92	93	94	95	96	97	98	99	00
Br.SC	306	228	211	213	275	320	305	371	282	364
GOD.	01	02	03	04	05	06	07	08	09	
Br.SC	377	299	356	382	436	469	465	487	554	

Prikazano dijagramima sve to se i jasno uočava:



Dijagram1.

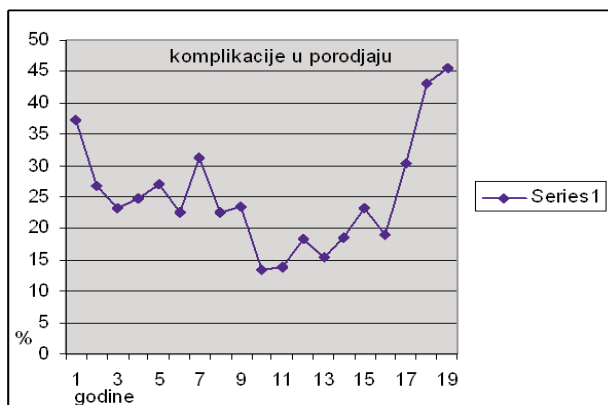


Dijagram 2.

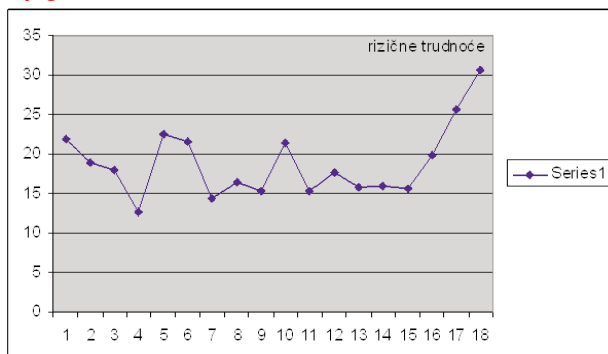
Procentualno gledano, sa 10,1% iz 1991. godine broj carskih rezova je porastao na 30,52% u 2009. godini.

Najčeći razlozi za učinjeni carski rez devedesetih godina bile su komplikacije u porođaju, a potom iterativni carski rez i rizične trudnoće. Upoređivanjem podataka za poslednjih 5 godina uočavamo da nema statističkih razlika između perioda 91-95 godina i perioda 2004-2009. godina, a da se sve češće odlučujemo za carski rez pri završenju karličnih prezentacija, dok se pacijentkinje iz IVF završavaju 100% carskim rezom, što je u procentualnoj zastupljenosti za 2009. godinu 4,9% u ukupnom broju carskih rezova.

U poslednje tri godine tendenciju rasta pokazuje grupa rizičnih trudnoća. Sve je veći broj trudnica koje ulaze u porođaj sa već uočenim rizikom, koji se definiše u grupi relativnih i proširenih indikacija za carski rez (Diab. mell, EPH gestosis, Eclamsio, Apoplexio uteroplacentaris, Grav. prolongata et serotina, Rh isoimunizatio, Sanatio sterilitidam, Placenta previa, IUGR, Primipara vetusta....), što je prikazano dijagramom 4.

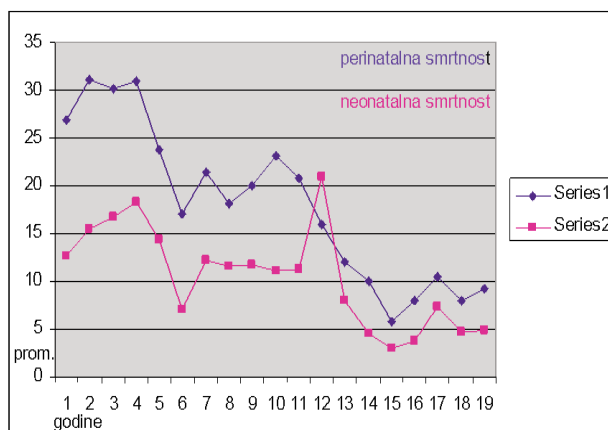


Dijagram 3.



Dijagram 4.

U ovom periodu se uočava da je perinatalna smrtnost 90-ih godina bila veoma visoka i kretala se oko 30 promila (30/1000), sa tendencijom smanjenja, tako da se u periodu od 2003. do 2009. godine kretala konstantno ispod 10 promila. U 2009. godini je iznosila 9.18 promila, što moramo priznati, predstavlja rezultat vredan pažnje. Najniža perinatalna smrtnost je bila 2004. godine 5.8 promila, što se može upoređivati sa perinatalnom smrtnosti razvijenih zemalja i sredina. U periodu od 2003.-2009. godine i neonatalna smrtnost je bila veoma niska i kretala se od 4.6-4.86 promila, u odnosu na period od 1991-1997. godine, kada je iznosila 12 promila.



Dijagram 5.

Diskusija

Zastupljenost carskog reza u poslednjoj deceniji XX veka se kretala u rasponu od 7-12%, što je i za taj vremenski period bila u visokom procentu. Visoka perinatalna smrtnost istog perioda od 31.1 promila bila je uslovljena i subjektivnim i objektivnim faktorima. U subjektivne faktore možemo ubrojiti i nedovoljno razvijen dispanzerski rad sa trudnicama i svest trudnica o redovnom kontrolisanju trudnoće, a od objektivnih faktora slabiju tehničku opremljenost odeljenja važnim tehničkim aparatima, kao što su CTG aparati, UZ aparati, kao i činjenicu da deo upošljenika koji nije ovladao savremenim tehnikama dijagnostike, a takodje i smanjen broj lekara na odeljenju, pre svega neonatalnih pedijatara.

Znatno povećan broj carskih rezova, uprkos smanjenom broju porođaja, poslednjih godina

je doveo i do smanjenja perinatalne smrtnosti. Ovako nizak nivo perinatalne smrtnosti ispod 10 promila se smatra izuzetno vrednim rezultatom, ali uz visok procenat od 30,52 uradjenih carskih rezova.

Razloge za povećan broj komplikacija pri porođaju treba tražiti u nedovoljno kritičnim indukcijama porođaja i akušerskim intervencijama koje dovode do neminovnog završavanja porođaja SC. Iterativni carski rez i dalje će predstavljati znatan postotak učinjenih carskih rezova, jer se veoma mali broj akušera odlučuje da trudnicu sa prethodno uradjenim carskim rezom, pušti u spontani porođaj.

Grupa rizičnih trudnoća, koje su u statističkom porastu poslednjih godina jeste rezultat definisanih stanja kod trudnica koje dolaze na odeljenje sa dijagnozama koje su već utvrđene u dispanzerima za žene, a koja se svrstavaju u grupu relativnih i proširenih indikacija za carski rez.

Stanje našeg okruženja i trend negativnog odnosa prema lekarskom kadru zaposlenom na odeljenjima ginekologije i akušerstva je nezaobilazan faktor u razmatranju izrazitog povećanja broja carskih rezova kako bi se obezbedio najpovoljniji ishod porođaja. Smanjeni broj porođaja i trudnoća u celini, kao i važnost svake trudnoće, uslovljeni su povećanjem broja carskih rezova.

Trend kvaliteta života trudnica da obezbede sebi komforan i siguran način porođaja carskim rezom, koji je tehnički i kvalitativno sigurna metoda je takodje jedan od uzroka povećanju broja carskih rezova.

Zaključak

U praćenom vremenskom periodu postoji značajno povećanje broja carskih rezova uslov-

ljeno pre svega povećanjem broja carskih rezova u grupi rizičnih trudnoća i broja komplikacija u porođaju. U nešto manjem broju je i povećano završavanje porođaja kod karlične prezentacije, a sve veći priliv trudnica iz vantelesne oplodnje takodje povećava broj carskih rezova. Razlozi visokog broja carskih rezova su multifaktorijski. Perinatalna smrtnost je smanjena za više od tri puta za protekli period i kreće se ispod 10 promila. Visok procenat carskih rezova ne može opravdati nisku perinatalnu smrtnost. Potrebno je objektivnije sagledati indikacije za završavanje porođaja i smanjiti procenat carskih rezova. Uvaženo je mišljenje da metode kojima smanjujemo perinatalnu smrtnost treba favorizovati, ali s druge strane, visok procenat carskih rezova nije opravdanje za znatno smanjenje perinatalne smrtnosti, ali je evidentno dalo povoljne rezultate na Odeljenju ginekologije i perinatologije Opšte bolnice Leskovac.

Literatura:

1. Joffe M, Chapple J, Paterson C, Beard RWJ Epidemiol Community Health..What is the optimal caesarean section rate? An outcome based study of existing variation. Academic Department of Public Health, Imperial College of Science, Technology and Medicine, St Mary's Hospital Medical School, London. 1994 Aug;48(4):406-11
2. Popov I, Gorchev G, Velkova A. Perinatal infant mortality and cesarean section. Akush Ginekol (Sofia). 1993;32(2):1-3.
3. Iffy L, Apuzzio JJ, Mitra S, Evans H, Ganesh V, Zentay Z. Rates of cesarean section and perinatal outcome. Perinatal mortality. Acta Obstet Gynecol Scand. 1994 Mar;73(3):225-30.
4. Forsthalm MM, Lidegaard O. Cesarean section on maternal request. Ugeskr Laeger. 2009 Feb 9;171 (7):497-502.

STAROSNE STRUKTURE PACIJENTKINJA OPERATIVNO TRETIRANIH SA CIN-om I KARCINOMOM CERVIKSA

Dragana Mitić-Kocić, V. Vučetić, S. Krstić, D. Krstić, Z. Cakić

Opšta bolnica Leskovac, Služba ginekologije i perinatologije

SAŽETAK

Cilj rada: Pratiti operativni trend premalignih promena i invazivnih karcinoma grlića materice na Odeljenju ginekologije Opšte bolnice Leskovac, odrediti starosne grupacije pacijentkinja koje su operisane sa premalignim i malignim dijagnozama, napraviti profil pacijentkinje za Leskovac sa svim specifičnostima, a posebno za one kod kojih su uradjene radikalne hirurške operacije.

Metode: Retrospektivna studija podataka iz istorije bolesti, operativnih protokola, Ph izveštaja i centralnog registra za karcinome na odeljenju.

Rezultati: U periodu od 2005. do 2008. operisano je ukupno 507 pacijentkinja sa premalignim promenama CIN II 280 pacijentkinja, a sa CIN III 227, a najviše u 2008., ukupno 184. Postoji stalni porast CIN i karcinoma tokom 4 godine praćenja. Kod 67 pacijentkinja je uradjena radikalna ginekološka intervencija od ukupno 168 karcinoma grlića materice koji su dijagnostifikovani. Operisane su bile u stadijumu Ib1 njih 52, st Ib2 njih 7 i st Iia njih 8. U grupaciji od 30 do 40 godina operisane su 43 pacijentkinje, a potom u grupaciji od 41 do 50 godina, njih 43, a 2 pacijentkinje u grupaciji od 21 do 30 godina, u kojoj postoji stalni porast invazivnih karcinoma tokom 2009. godine.

Zaključak: Odnos premalignih i malignih promena je 2:1 do 3:1, i daleko je od ideala 5:1 u korist CIN. Povećana učestalost operativno tretiranih premalignih promena CIN II i CIN III od 2005. godine sa 104 do 184 u 2008. godini. Karcinomi cervixa od 3l, koji je dijagnostifikovan u 2005. do 50 u 2008. godini. Profil pacijentkinje sa karcinomom, koja je operativno lečen, a pripada grupaciji od 36 do 55 godina, majka dvoje dece, redje jednog, nepušač u više od 60%, sa dva prekida trudnoće, lošeg socioekonomskog statusa, neobaveštena, bez posla, udata, ginekološki nekontrolisana ili samo povremeno u dugim vremenskim razmacima. Histološke kao i premaligne promene su teže u mlađim starosnim grupama koje su generativno sposobne i seksualno aktivne.

Cljučne reči: cervikalna intraepitelijalna neoplazija, karcinom cervixa, Werthaim Meigs op, stejdžing, incidenca karcinoma grlića.

SUMMARY

Objective: To monitor the trend of operating premalignant lesions and invasive cervical carcinoma at the Department of Gynecology General Hospital Leskovac, to determine age groups of patients operated with premalignant and malignant diagnoses, to create a profile for the patient in Leskovac with all characteristics, especially for those patients who had radical surgeries.

Methods: A retrospective study of data from medical records, operational protocols, Ph reports and central cancer registry in the department.

Results: In the period from 2005. to 2008. a total of 507 patients was operated, 280 patients with precancerous changes in CIN II, 227 with CIN III, and a maximum in 2008., overall 184. There is a steady increase in CIN and cancer over a 4 year follow-up. Radical gynecological interventions were done in 67 patients, from a total of 168 cervical cancers diagnosed. 52 patients, who were subjected to surgery, were in stage IB1, 7 of them were in stage IB2 and 8 in stage Iia. 43 operated patients were in the group of 30 to 40 years-old, 43 in the group of 41 to 50 years-old, and 2 patients in the group of 21 to 30 years-old. There is a steady increase in invasive cancer during 2009. in the last group.

Conclusion: The ratio of premalignant and malignant changes is 2:1 to 3:1, and is far from the ideal 5:1 in favor of CIN. The increased incidence of operative treated premalignant lesions CIN II and CIN III in 2005. of 104 to 184 in 2008. Cancers of the cervix 3l diagnosed in 2005. to 50 in 2008. The profile of the patient with cancer, surgically treated belongs to the group of 36 to 55 years-old, mother of two, rarely one, non-smoker in more than 60%, with two abortions, of poor socioeconomic status, ignorant, unemployed, married, with no or only occasionally gynecologically controlled in long intervals. Histological and premalignant changes were more difficult in the younger age groups, that are capable of childbearing and were sexually active.

Key words: cervical intraepithelial neoplasia of cervix cancer, Meigs Werthaim general, staging, the incidence of cervical cancer

Uvod

Savremeni koncept rane detekcije bolesti u ginekološkoj onkologiji predstavlja fundament naprednih civilizacija sa produženim životnim vekom. Heterogena histološka, anatomska i fiziološka struktura cerviksa zahteva kompleksnost i heterogenost dijagnostičkih i hirurških postupaka kao važne etape ka konačnom cilju, normalnom i zdravom životu.

Adresa autora: Dr Dragana Mitić-Kocić, Služba ginekologije i perinatologije, Opšta bolnica Leskovac, E-mail: gagamit@sbb.rs

CIN (cervikalna intraepitelijalna neoplazija) obuhvata morfološke procese u ćelijama pločasto slojevitog i cilindričnog epitela, koji poseduju biološki potencijal za koji se ne zna kada će se ispoljiti (Duane 1972). To je kontinuiran neoplastični spektar, kod koga je osnova poremećaj histološke arhitektonike koji nije u kombinaciji sa citogramskom atipijom, ili bez nje. Literaturni podaci imaju okvir vremenske starosti pacijentkinja od 30 do 40 godina života kad se naj-

češće dijagnostikuju CIN promene, mada je tendencija agresivnijih promena i u mlađim starosnim populacijama, ispod 30 godina života.

Nastajanje premalignih i malignih promena i njihov potencijal je višestepeni proces u koji se uključuje inicijacija, promocija, konverzija i progresija.^{1,2,4,12,16,17} Karcinogeni uticaj genetskim i epigenetskim mehanizmima, koji se odnose na postepenu diferencijaciju, u početku nediferentovanih ćelija.

Na svaku jedinku kompleksno, ili pojedinačno, deluje više karcinogena: kraći, ili duži vremenski period, koji je kompleksno povezan sa sadejstvom HPV infekcija, rani seksualni odnosi, pobačaji, socioekonomski status, bakterijske infekcije, delovanje lekova, imunosupresori, hormonski uticaj, alkohol, hemioterapeutici, nedostatak vitamina, kao i pušenje.^{9,11,14,19}

Standardizovane stope incidence kreću se oko 195÷197/100000 za sve cinove, a za CIN III oko 38/100000. Prosečna starost je od 48 do 52, a za CIS oko 35 godina. Stope incidence za CA cerviksa od 10÷20/ 100000 novootkrivenih slučajeva.^{2,3,4,8,10}

Noviji podaci ukazuju na starosne grupacije od 25 do 29 godina. Prisutna je uzrasno specifična incidenca. Tačnu učestalost nije moguće odrediti.^{8,10,13,14}

Prirodni tok premalignih u malignu promenu je progresija od pojedinačnog hemiskog događaja, integracije, faza e1, e2, stvaranju onkoproteina e6 i e7, inaktivaciji antionkogena p53 i prb ka gubitka ćelijske transformacije i kontrole rasta. Vremenski promenljiv izazov se može zaustaviti na svakom stepenu, regredirati ili progrediti. Naš zadatak je da ga detektujemo, dijagnostikujemo i lečimo, sagledavajući svaki subjekat pojedinačno.

Cilj

Ovim radom smo želeli da prikažemo učestalost cinova operativno tretiranih od 2005. do 2008. godine, na Odeljenju Opšte bolnice Leskovac, da odredimo ciljne uzrasno specifične grupe žena sa CIN i CA cerviksa i njihovo kretanje tokom perioda od 4 godine.

Posebnu pažnju smo posvetili pacijetkinjama kod kojih su rađene radikalne hiruške intervencije njihovim godinama života i odnosu prema malignih promena i invazivnih karcinoma grlića. Definirali smo ciljnu grupu pacijentkinja koje su potencijalno ugrožene i koje bi trebalo da budu pod posebnom kontrolom.

Metod rada

Podaci za ovu retrospektivnu analizu su prikupljeni iz operativnih protokola, Ph izveštaja, kartona pacijenata i biopsijskih izveštaja, kao i iz centralnog registra za karcinome koji se vodi na odeljenju.

Obrada podataka

Podaci su prezentirani grafički, na tabelama, a potom deskriptivno interpretirani.

Rezultati istraživanja

Ukupno je bilo 4.669 operacija, najviše u 2008. (1.224 operacija). U 2005. godini je dijagnostikovana 31 pacijentkinja sa karcinomom cerviksa, dok su operisane 104 pacijentkinje sa CIN-om. Od ukupno dijagnostikovanih CA cerviksa (31), kod 17 je urađena Werthaim-Meigs operacija, kod 4 pacijentkinje nije rađen operativni zahvat, samo zračna terapija, dok je kod ostalih urađena klasična histerektomija, sa linfoadenektomijom, jednostranom ili bilateralnom.

Tabelarno su predstavljene uzrastno specifične grupe koje pokazuju kod pacijenata od 30-40 godina da je među njima najveći broj operisanih, njih 10. Sledeća grupacija je od 41-50 godina, njih 8 i od 51-60 godina njih 6. Najmlađa pacijentkinja je imala 16, a najstarija 79 godina.

U 2005. ukupno su operisane 104 pacijentkinje sa CIN-ovima. CIN II je operisan kod 71 pacijentkinje, a CIN/CIS kod njih 33. Najmlađa pacijentkinja sa CIN-om II je imala 20, a najstarija 72. godine. Kod CIN-a III najmlađa pacijentkinja je imala 28, a najstarija 72 godine. Sa CIN-om II najviše je operisano pacijentkinja od 40-49 (32), u periodu od 30-39 (14). Sa CIN III u starosnoj grupaciji od 30 do 39 godina

operisano je (13), u grupaciji od 40- 49 godina (11). Ovi podaci se delimično uklapaju po literaturnim podacima, mada je starosna granica u pojedinim delovima Srbije i niža kod CIN III.

Kod CA cervixa svih 17 pacijentkinja su bile u stadijumu I b1. Najveći broj pacijentkinja je bio u starosnoj grupaciji od 40 do 49 g (7), druga grupacija je bila od 50 do 59 godina (4).

U toku 2006. godine ukupno je bilo 95 pacijentkinja koje su operativno tretirane na odeljenju. CIN II je 45, dok je CIN III operisano kod 50.

Karcinom cervixa je operisan kod 13 pacijentkinja, njih 10 je bilo u stadijumu I b, a 3 pacijentkinje su bile u stadijumu II a. Sa CIN III najmlađa pacijentkinja je bila 26 godina, a najstarija operisana u 61. godini života. Interesantna je uzrasno specifična grupa od 50 do 60 godina (15), a u grupaciji od 30 do 39 godina 12 žena. Sa CIN III najmlađa pacijentkinja je imala 26, a najstarija 64 godine života. Uzrasno, specifične grupe od 30 do 39 godina, njih 21, a u starosnoj grupaciji od 40 do 49 godina njih 12 je operisano. Uočava se da je u mlađoj starosnoj grupaciji veći broj operisanih pacijentkinja. Odnos karcinom cervix i CIN II i CIN III nije povoljan i daleko je od ideala 5 CIN prema 1 karcinom cervixa. Ukupan broj operisanih na odeljenju od karcinoma je 47, što je 16 slučajeva više u odnosu na predhodnu godinu. Puntum max starosne grupacije je bio od 46 do 56 godina života i 9 pacijentkinja je operisano u toj starosnoj grupaciji.

MIC (mikro invazivni karcinom grlića) predstavlja ranu fazu, 100 % izlečivu, a Phdg se dobija biopsijskim postupkom, pod kontrolom kolposkopa, sa i bez kolposkopske atipije. Termin MIC uveo je Mestwerdt 1957. i obuhvata jedan ili više jezičaka, neoplastičnih ćelija, koje probijaju bazalnu membranu povezujući ih, i njihovo širenje u stromu do 3 mm od osnove epitela, a bez invazije vaskularnog prostora (Novaks, 1957). Momenat proboja kancerske ćelije kroz bazalnu membranu naziva se MIC. Poražavajuće je da je ova dijagnoza kod malog broja pacijenata, a razlog je teška dijagnostika, minimalni klinički znaci. Obično se dijagnostikuje oko 30 godine života, učestala je kombinacija HPV infekcije, tipovi 18, 56, 45, kao i 16

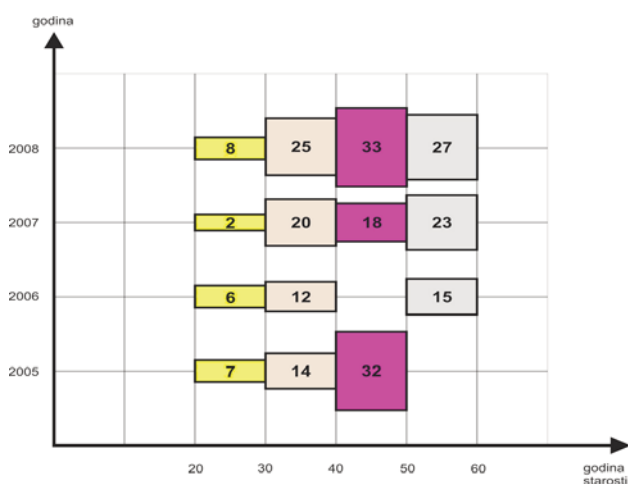
i 18, 33, 35. Vaginalno krvarenje se javlja u 75 % slučajeva. U odnosu prema CIN javlja se 50 puta manje. U periodu od 4 godine operisali smo samo 17 slučajeva MIC.

Tokom 2007. godine ukupan broj CIN je povećan, kao i broj CA cervixa (40), CIN-ova ukupno 125, što je više od 30 od predhodne godine, sa CIN II operisano je 66 pacijentkinja, a sa CIN III njih 59. Sve pacijentkinje sa CIN II su operisane u starosnoj grupaciji od 30 do 39 godina, a u grupaciji od 50 do 59 godina njih 23, što je dosta poražavajuće, jer su kasno operisane pošto su se kasno javile ginekologu. Najmlađa pacijentkinja je imala 23, a najstarija 60 godina. Pacijentkinje sa CIN III (59) operisane su u starosnoj grupaciji od 30 do 39 godina (28) i u grupaciji od 40 do 49 godina (15). Od ukupnog broja CA cervixa (40), kod 18 pacijentkinja je urađjen Werthaim - Meigs operacija. Većina pacijentkinja je bila u stadijumu I b (14), 2 u stadijumu II, i 2 u stadijumu I b2. Većina pacijentkinja je operisano u starosnoj grupaciji od 46 do 56 godina (4) i u mlađoj grupaciji od 37 do 46 godina (3). Kod ostalih pacijentkinja je urađjena klasična histerektomija, sa limfadenektomijom, ili bez nje. Najmlađa pacijentkinja je imala 33, a najstarija 69 godina.

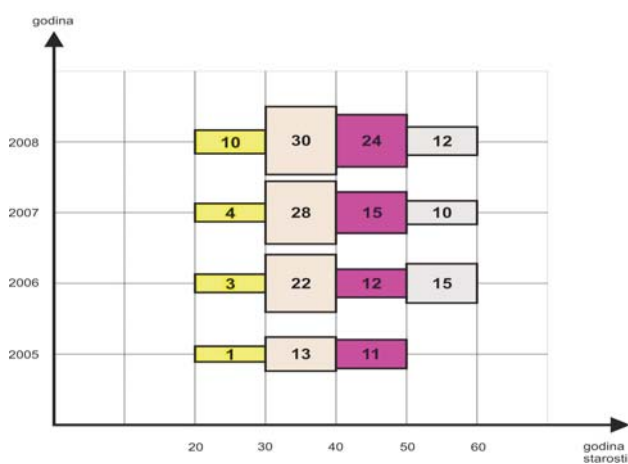
U 2008. godini ukupan broj karcinoma cerviksa je porastao na 50, kao i broj CIN-ova 184. Kod 15 pacijentkinja je Ca u starosnoj grupaciji od 50 do 59 godina života, a na drugom mestu je grupacija od 40 do 49. Radikalna operacija je urađjena kod 16 pacijentkinja. Njih 11 je bilo u stadijumu I b, dve u stadijumu I b2, a kod 3 pacijentkinje je bio stadijum II a. U starosnoj grupaciji od 48 do 57 godina operisano je njih 10.

Sa CIN II i CIN III su operisane 184 pacijentkinje, sa CIN II 99, a sa CIN III 85. Najmlađa pacijentkinja je imala 20, a najstarija 72 godine, što je kasno za dijagnozu, ili je kasno došla na odeljenje. Puntum max. starosne grupacije sa CIN II, koje su operisane je 40 do 49 godina (33), a nakon toga je grupacija od 50 do 59 godina (27). Kod pacijentkinja koje su operisane sa CIN III/CIS starosna grupacija je mlađa, od 30 do 39 (30) u grupaciji od 40 do 49 godina operisano je 24.

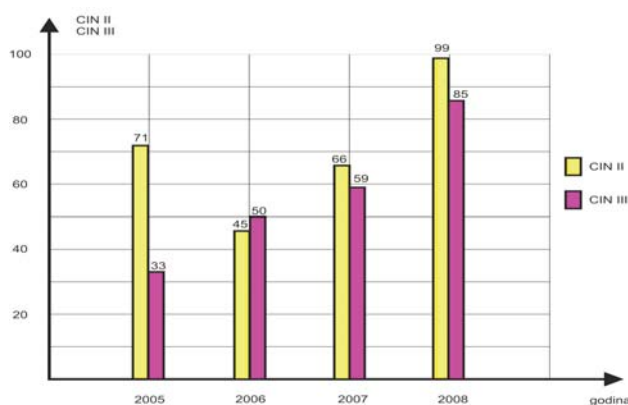
Kod svih pacijentkinja, kod kojih je uradjena radikalna hiruška intervencija 90% je operisano prema (Piver 1989) klasifikaciji III, što označava široku resekciju bočnih i zadnjih parametrija i paravaginalnog tkiva sa klasičnom limfadenektomijom.



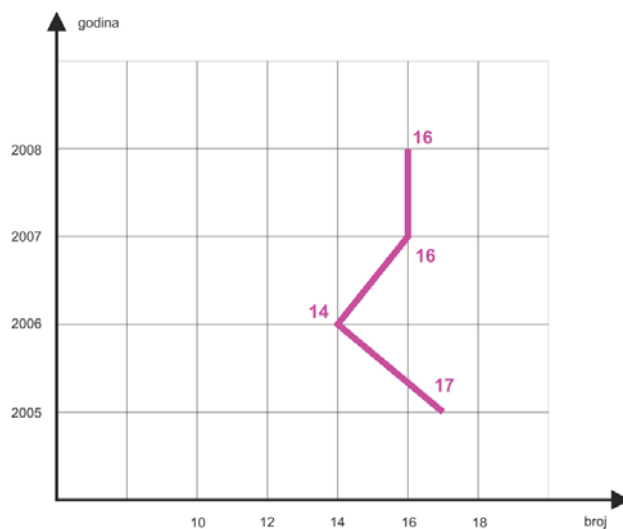
Grafikon 1. Starosne grupacije operisanih pacijentkinja sa CIN II



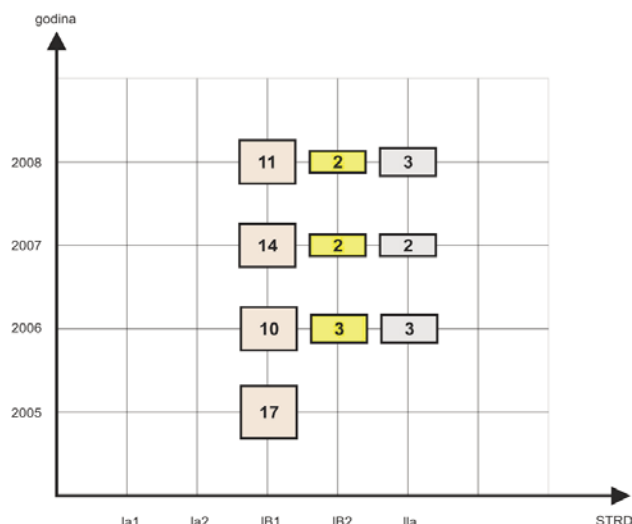
Grafikon 2. Starosne grupacije operisanih pacijentkinja sa CIN III



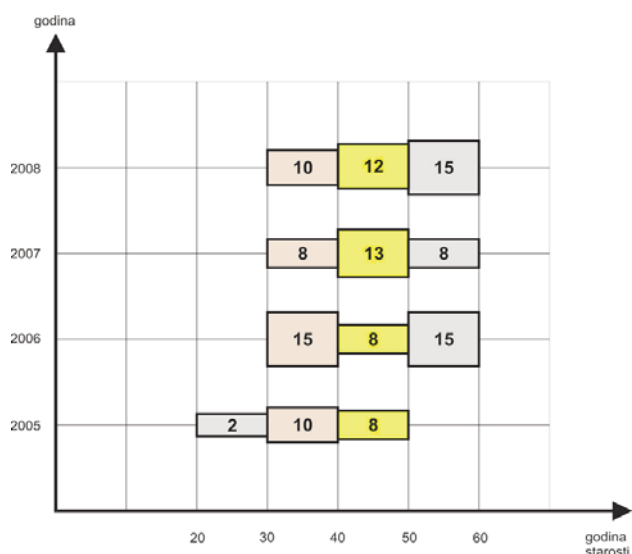
Grafikon 3. Operisanih pacijentkinja sa CIN II i CIN III po godinama starosti



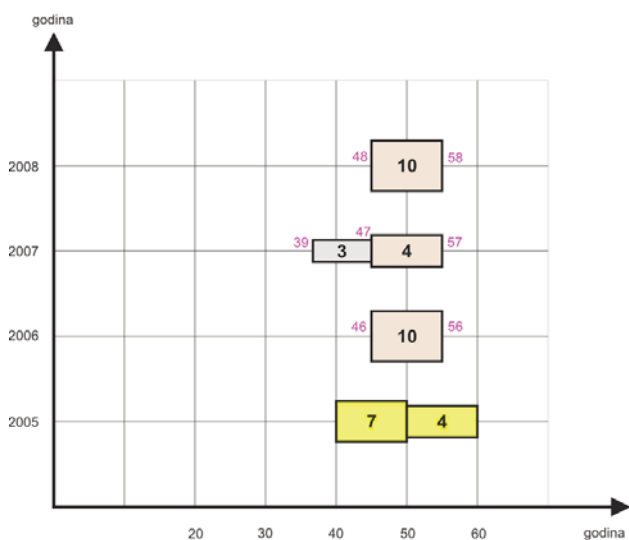
Grafikon 4. Broj pacijentkinja kojima je uradjena radikalna hirurška intervencija



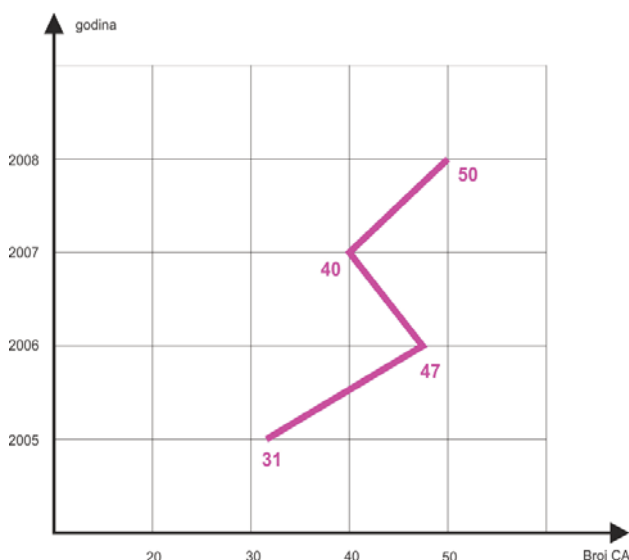
Grafikon 5. Stadijum karcinoma grlića kod operisanih pacijentkinja



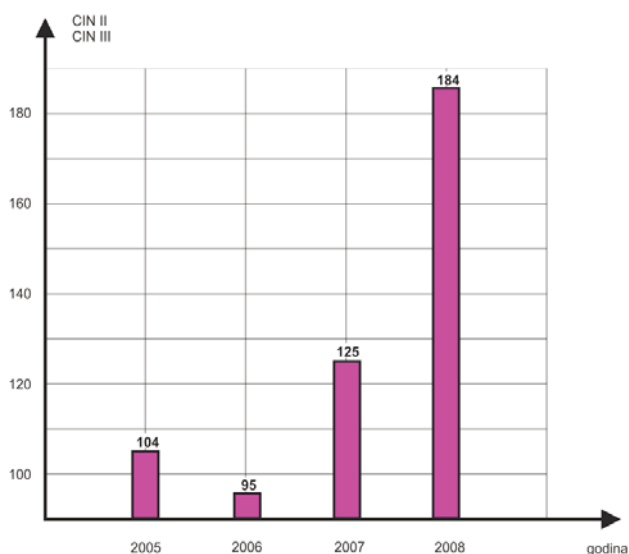
Grafikon 6. Starosne grupe pacijentkinja sa karcinomom cerviksa



Grafikon 7. Starosne grupe pacijentkinja sa radikalnom operacijom



Grafikon 8. Ukupan broj cerviksa tokom godine



Grafikon 9. Ukupan broj CIN-a po godinama

Tabela 1. Dijagnostički postupci u određivanju stadijuma karcinoma grlića materice

Fizikalni pregled

Palpacija limfnih nodusa
Vaginalni pregled
Bimanualni rektovaginalni pregled
(preporučuje se pod anestezijom)

Radiološka ispitivanja

Snimak pluća
IVP
Irigografija
Snimak skeleta

Procedure

Biopsija
Konizacija
Histerektomija
Kolposkopija
Endocervikalna kiretaža
Cistoskopija
Rektoskopija

Tabela 2. Hirurško lečenje invazivnog karcinoma grlića materice

Stadijum	Opis	Terapija
Stadijum Ia1	< 3mm invazija, promer do 7mm bez limfo-vaskularne invazije	konizacija
	sa limfo-vaskularnom invazijom	tip I ili II histerektomija sa diskrecijom pelvičnih limfnih čvorova
Stadijum Ia2	3-5 mm invazije, promer do 7 mm	tip II histerektomija sa pelvičnom limfadenektomijom
Stadijum IB1	> 5 mm invazije, promer do 4 cm	tip III histerektomija sa pelvičnom limfadenektomijom

Tipovi histerektomije po svojoj radikalnosti po PIVER klasifikaciji: ^{5,8,21}

TIP I ektrafascijalna klasična histerektomija

TIP II modifikovana radikalna histerektomija i manje je ekstenzivna od radikalne histerektomije.

TIP III opisana od strane MEIGSA1944. Obuhvata skidanje karličnih i uterosakralnih ligamenata, gornje trećine vagine i pelvičnu limfadenektomiju.

TIP IV proširena radikalna histerektomija: uklanja se periuretralno tkivo, a. vesikalis superior gornje tri četvrtine vagine.

TIP V parcijalna egzanteracija sa resekcijom distalnog dela uretera i bešike. Retko se izvodi, mada se veća efikasnost postiže radioterapijom.

Zaključak

Tokom 4 godine ukupan broj karcinoma cerviksa kao i CIN-ova raste, struktura pacijentkinja koja se operiše sve je mlađa, ali ima i onih koje kasno budu dijagnostikovane, te se ne mogu operativno tretirati. Odnos CIN i CA je takav da prati porast i jednih i drugih i pored sprovođenja Nacionalnog programa od 2007. godine. Sve pacijentkinje su prošle Stejdžig program od trenutka kada pacijentkinja stigne na odeljenje, pa sve do operacije. Odnos CIN/CA cerviksa se kreće od 2 prema 1, do 3 prema 1, i daleko je od 5 prema 1. U mlađim starosnim grupacijama promene su teže, naročito u grupi žena od 20 do 29 godina, koje su generativno sposobne.

Profil pacijentkinja sa premaligim promenama u Leskovcu i okolini je starosna grupacija od 30 do 40 godina, majka dvoje dece, ređe jedno, generativno sposobna, nepušač u više od 60 %, rano udata, srednjeg socioekonomskog stanja, bez posla, sa manjim prihodima, neredovno kontrolisana sa, u proseku dva prekida trudnoće. Kod ovih pacijentkinja su postojale dve situacije, ili da ona uopšte nije bila na kontroli, ili da je CA dijagnostikovana posle konizacije, biopsije i Ph nalaza CIN III/CIS i obično neobaveštena. Citološki, kolposkopski i Ph stejdžig pacijentkinja nije svuda sproveden do kraja pri dolasku pacijentkinja na odeljenje i pored dostupnosti svih preventivnih pregleda. Histološke promene tkiva drastičnije su kod mlađe populacije koja je generativno sposobna i seksualno aktivna. To je potencijalna grupa u kojoj se mora sprovesti detaljnija kontrola ili formirati dnevne bolnice gde će biti obuhvaćene grupacije koje su potencijalno ugrožene. Trebalo bi utvrditi starosne grupacije, karakteristične za pojedine regione ili okruge, koje su to ciljne grupe.

Kod 67 pacijentkinja je uradjena radikalna hirurška intervencija, većina, 90% je operisano u stadijumu Ib1 52, st Ib 2 njih 7 i st IIa njih 8 u starosnoj grupaciji od 30 do 40 godina. Od ukupnog broja karcinoma cerviksa 168, operisano je 67 pacijentkinja.

Literatura

1. ARMSTRONG B. K., MUNOR H., Bach F. X.: Epidemiology of cancer of the cervix. M Coplesion M (ed) Gynecologyc oncology, 2 end ed, Churchill Livinstone, 1992;pp:11_29.
2. Anderson M., Jordan J, Morse A., Shorp F.: A Text and, on Atlas of integrated Colposcopy. Chapman end Hall Medical, London, 1992.
3. Bročić M., Dodić V., Perišić Ž., 1991. Ginekološka citodijagnostika I kolposkopija (udžbenik), Export press, Beograd. 1991.
4. Burghardt E.: Colposcopy Cervical Pathology: Textbook and Atlas 82ND ED9 GeorgThieme Verlag, Stuttgart, New York, 1991.
5. Completion M., PIXLEY E.: International clposcopic terminology. In: COPLESION m (ED) Gynecologyc oncology. 2 nd ed, Churchill Livingtone, Edinburg, 1992;Vol1:309.
6. Consensus Guidelines 2001 for the Management of Women Cervical Cytological Abnormalities, T. C. Wright Jr. M. D. jt. Cox, M. D, L. S. Massad, MD; areprint from JAMA: april 2002.
7. Kurman RJ. Henson D: Interim guidelines for management of abnormal cervical cytology. National Cancer Institut WorkChop, JAMA, 1994;271;1866.
8. Kesić V.: Kolposkopija i bolesti donjeg genitalnog sistema žene, udžbenik, Beograd 2000.
9. Mitić D.: Značaj kolposkopskih i citoloških pregleda u detekciji, dispazičnih i premaliginih lezija cerviksa u perinatalnom dobu, Magistarski rad, Beograd, 1995.
10. Perišić ŽIVKO: Kolposkoposka dijagnostika, knjiga i CD Videokolposkopija. Beograd. 2001.
11. Harris R. w. C., Brinton L. a., Cowdell R. h. i sar.: Characteristic of women with dysplasia or carcinoma in situ of the cervix uteri. Br. J. Cancer, 1980;42:359-369.
12. HERBST L.: The BETHESDA System for cervical vaginal diagnoses. Clin Obste. Gynecol, 1992;35:22_27. ncer, 1980;42:359- 369.
- 13) Registar za rak centralne Srbije. Incidenca i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji 2001, Institut za zaštitu zdravlja Srbije, Beograd, 2005.
- 14) Di Saia PJ Creasman WT: Cervical Carcinoma in Clinical Gynecologyc Oncology, Fitt Ed Mosby 1997;51-106.
- 15) Reagon W. Jand Haomonic M. J.: Dysplasion of the uterine cervix. Am N. J. A cad. Sci USA 1956, 63:1235.
- 16) WRIGHT T. C., Kzrman R. J., Ferenczy A.: Precancerous Lesuions of the Cervix. Springer Verlag, 1995.
- 17) Burghardt E.: Colposcopy cervical Pathology: Textbook and Atlas, Georg Thieme Verlag, Studgart, New Jort, 1991.
- 18) Piver M. S., ROSE P. G., FRIEDMAN mf. Change in international Federation of Gynecologist and Obstetricians stading, Am Jm Obste, Gynecol 1988.
- 19) Mitić P.: Značaj kolposkopskih i citoloških pregleda u detekciji displazičnih i premaliginih promena lezija cerviksa u perinatalnom dobu, Magistarski rad Beograd, 1995.
- 20) Mestwerdt G.: F ruhdiagnose des kolum karzinoms. Zentralb fur Gynak, 1947;69.
- 21) Piver S.: Manual of Gynecologyc Oncology, Little Brown and company, 1989.

ODABRANE TEME

NAJČEŠĆI UZROCI PATOLOŠKIH UTERUSNIH KRVARENJA

Simonida Stojanović¹, I. Đorđević¹, M. Pavlović²¹ Medicinski fakultet Niš, ² Opšta bolnica Leskovac, Služba za patologiju

SAŽETAK

Patološko uterusno krvarenje (PUK) je podeljeno na organsko i neorgansko (disfunkcijsko) krvarenje. Disfunkcijsko krvarenje iz materice može biti ovulatorno i anovulatorno krvarenje. Najčešći organski uzroci PUK su endometritis, atrofija endometrija, polipi endometrija, adenomioza, leiomiomi materice i karcinom endometrija. Patološko krvarenje potiče iz površnog sloja endometrija i posledica je rupture kapilarne mreže usled zapaljenja i mikroerozija ili primarnih poremećaja angiogeneze i vaskularne strukture i funkcije. Mada mnoge ćelijske i molekularne promene u patologiji endometrija nisu u potpunosti poznate, histopatologija obezbeđuje uvid u bolje razumevanje osnovnih procesa koji mogu biti odgovorni za PUK.

Ključne reči: Uterusno krvarenje; endometrijum; patologija

SUMMARY

Abnormal uterine bleeding (AUB) is divided either into organic or non-organic causes. The latter is referred to as dysfunctional uterine bleeding, and is either of ovulatory or anovulatory nature. Among the most frequent organic causes of AUB are endometritis, endometrial atrophy, endometrial polyps, adenomyosis, uterine leiomyomas and endometrial carcinoma. The seat of AUB is located in the superficial layer of the endometrium, and is caused by rupture of the capillary plexus due to inflammation and microerosions or primary disturbances of angiogenesis, vascular structure and function. Although many of the cellular and molecular alteration in endometrial pathology are incompletely understood, the histopathology provides insight into better understanding of the underlying processes which may be responsible for AUB.

Key words: uterine bleeding; endometrium; pathology

Uvod

Menstrualno krvarenje je ciklično krvarenje koje nastaje usled deskvamacije sekretorno transformisanog endometrija u intervalima od 27 ± 7 dana i traje prosečno 3-5 dana.¹ Svako krvarenje koje ne ispunjava ove kriterijume je patološko uterusno krvarenje (PUK).¹ U odnosu na životno doba, izuzev fiziološkog krvarenja iz materice koje može da se javi kod novorođenčadi kao posledica prethodne izloženosti hormonima majke, svako krvarenje pre menarhe je patološko. Kod žena u reproduktivnom periodu PUK podrazumeva svako odstupanje u ritmu i karakteru krvarenja (trajanje i intenzitet), kao i pojavu naknadnog cikličnog i acikličnog (organiskog i disfunkcijskog) krvarenja. Svako krvarenje iz genitalnog trakta, koje se javlja nakon jedne godine od menopauze, je patološko krvarenje.

Značaj proučavanja PUK je veliki, ako se ima u vidu da su poremećaji menstrualnog ciklusa razlog za 19,1% od ukupno 20,1 miliona poseta lekarskim ordinacijama uopšte, što je pokazala jedna američka nacionalna studija.² Takođe, PUK je razlog za 70% svih poseta ginekologu u perimenopauzalnim i postmenopauzalnim godinama života i indikacija za 25% svih ginekoloških operacija.^{3,4}

Prema etiologiji, nenormalno krvarenje iz materice je podeljeno na: organsko i neorgansko, (disfunkcijsko) krvarenje.

Organsko krvarenje
Zapaljenje

Vrlo čest histopatološki nalaz kod žena sa krvarenjem iz materice u reproduktivnom dobu je hronični endometritis.⁵⁻⁷

Prema tipu ćelija zapaljenja, endometritis je podeljen na akutni i hronični, pri čemu odrednice akutni i hronični ne moraju obavezno da

odražavaju klinički tok, tj. dužinu trajanja oboljenja.^{5,6}

Histopatološka dijagnoza akutnog endometritisa zasniva se na prisustvu infiltrata sastavljenih od polimorfonukleara, mikroapscesa i razorenih žlezda, dok se histopatološka dijagnoza hroničnog endometritisa zasniva na identifikaciji plazma ćelija koje se normalno ne nalaze u endometriju (slika 1). Pored plazma ćelija, ispod epitela, ili u funkcionalnom sloju endometrija, obično su prisutni limfociti, makrofagi i polimorfonukleari, a u okolini malih erozija površnih delova endometrija nalaze se ostrvca krvarenja i trombozirani kapilari. Kod hroničnog endometritisa ćelije strome endometrija su vretenaste i pokazuju tendenciju palisadnog ređanja oko žlezda.

Krvarenje koje prati hronični endometritis je najčešće perzistentno, a intenzitet krvarenja je u direktnoj korelaciji sa težinom zapaljenja.⁵ Krvarenje potiče iz površnih delova endometrija i smatra se da nastaje kao posledica oslobađanja i delovanja proteolitičkih enzima iz leukocita i vazodilatatora iz leukocita i makrofaga (platelet activating factor - PAF i prostaglandin E - PGE).⁸

Slabo proliferativni, neaktivni i atrofični endometrijum

Kod postmenopauzalnih žena, kod kojih je nivo estrogena manji od onog koji je potreban da izazove proliferaciju endometrija, prisutne su promene koje se označavaju kao slabo proliferativni, neaktivni i atrofični endometrijum.⁵ U slabo proliferativnom, neaktivnom i atrofičnom endometriju su očuvani estrogenski receptori čime se objašnjava činjenica da primena estrogena može da revitalizira endometrijum, a u njemu se pojavljuju i progesteronski receptori. Estrogena stimulacija neaktivnog endometrija može da dovede do hiperplazije, dok terapija progestagenima hiperplastični endometrijum prevodi u sekretorni endometrijum.⁵

Histopatološki, endometrijum je tanak, debljine 1-2 mm, a kod kompletne atrofije debljina endometrija ne prelazi 0,5 mm.⁵ Žlezde su tubularne, paralelne sa površinom endometriju-

ma i obložene su kubičnim epitelom u kome se ne uočavaju znaci proliferacije, ili sekrecije. Stroma je kolagenizovana. Cistična atrofija endometrija karakteriše se cističnim proširenjem žlezda, što je posledica involucije žlezda koje su bile poslednje hormonski stimulisane (slika 2).

Krvarenje iz slabo proliferativnog, neaktivnog i atrofičnog endometrija obično nije obilno. Prema podacima, kod 42-82% postmenopauzalnih žena sa krvarenjem iz materice u kiretmanu se histopatološki verifikuje atrofija endometrija.⁶ Precizan mehanizam odgovoran za krvarenje iz atrofičnog endometrija nije poznat. Pretpostavlja se da nedostatak tečnosti na površini endometrija povećava intrakavitarno trenje i na taj način omogućava nastanak mikroerozija.⁸ Hronična inflamatorna reakcija, koja se nadovezuje na mikroerozije, uslovljava krvarenje iz atrofičnog endometrija, čemu verovatno doprinose i sklerotične okluzivne promene na krvnim sudovima.⁵⁻⁸

Polip endometrija

Polipi endometrija su česti i obično se javljaju kod perimenopauzalnih žena, a pre menarhe izuzetno su retki.^{5,6,9,10} Procenjena prevalencija polipa endometrija u opštoj populaciji žena iznosi oko 24%, a kod 20% bolesnica polipi su multipli.⁵ Smatra se da polip endometrija nastaje kao posledica estrogene stimulacije sluzokože materice i nejednake osetljivosti pojedinih delova endometrija na delovanje estrogena.⁵ Pod dejstvom steroidnih hormona (estrogena i progesterona) funkcionalni polipi pokazuju ciklične promene svojstvene normalnom endometriju.^{5,7} Atrofični polipi se javljaju kod postmenopauzalnih žena i pretpostavlja se da nastaju kao rezultat regresije hiperplastičnih i funkcionalnih polipa endometrija.^{5,7}

Polip endometrija je benigna lokalizovana proliferacija žlezda i strome endometrija, pokrivena epitelom, koja se projektuje iznad ravni okolne sluzokože.⁵ Većina polipa endometrija se javlja u fundusu uterusa, a za endometrijum ih vezuje široka osnova (sesilni polip) ili peteljka različite dužine i debljine (pedunkulus-

ni polip).⁵ Veličina polipa varira od diskretnih izraštaja endometrijuma, do velikih masa koje ispunjavaju čitavu duplju materice. Distalni deo polipa endometrijuma može da dopre do kanala grlića materice i vagine.

Histopatološke karakteristike polipa endometrijuma su fibrozna stroma, prisustvo krvnih sudova sa zadebljanim zidom i izmenjen izgled žlezda, čija morfologija ne odgovara morfologiji žlezda u okolnom endometrijumu (slika 3).⁵

Polipi endometrijuma su praćeni krvarenjima iz materica različitog intenziteta. Procenjuje se da je 2-23% krvarenja iz materice uzrokovano polipom endometrijuma.⁷ Oskudna krvarenja verovatno nastaju kao posledica intrakavitarnog trenja, usled čega se formiraju mikroerozije na površini polipa. Hronično zapaljenje, koje se javlja u okolini mikroerozija, dovodi do krvarenja.⁸ Obilna krvarenja obično nastaju usled delimične, ili potpune torzije peteljke pedunkulosisnih polipa i posledične hemoragične infarckacije, ili usled istezanja i rupture krvnih sudova peteljke polipa.^{5,8}

Adenomioza

Adenomioza (Endometriosis interna) je termin koji označava prisustvo endometrijuma (žlezda i strome) u miometrijumu. Dijagnoza adenomioze je histopatološka i postavlja se najčešće slučajno, nakon histerektomije koja je učinjena iz nekih drugih razloga (obilno krvarenje, sumnja na leiomiom i dr.). Procenjuje se da 20-60% žena ima adenomiozu.¹

Makroskopski izgled materice zavisi od rasporeda ognjišta adenomioze. Ukoliko su ognjišta adenomioze difuzna, materica je ravnomerno uvećana, zadebljanih zidova i čvrsta. Fokalna ognjišta adenomioze imaju izgled solitarnih ili multiplih, žutih ili crvenih, nejasno ograničenih čvorova.

Osnovna histopatološka karakteristika adenomioze je prisustvo žlezda i strome endometrijuma u miometrijumu 2-3 mm ispod spoja endometrijuma i miometrijuma (slika 4). Generalno, morfologija žlezda i strome u ognjištima adenomioze odgovara bazalnom sloju endometrijuma. U 10-33% slučajeva ognjišta adenomioze

pokazuju ciklične promene karakteristične za normalan endometrijum, a izuzetno retko u ognjištima adenomioze razvijaju se hiperplazija, karcinom ili sarkom strome endometrijuma.¹

Mehanizam krvarenja kod adenomioze nije dovoljno poznat. U oko 80% slučajeva pored adenomioze, u materici se nalaze leiomiomi, ili proliferacije glatko-mišićnih ćelija u okolini ognjišta adenomioze (tzv. adenomiomi).^{8,11,12} Kompresivna atrofija endometrijuma, praćena lokalnim poremećajima u hemostazi, smatra se mogućim uzrokom krvarenja kod adenomioze.^{8,11,12}

Leiomiom

Leiomiom (miom ili fibroid) je benigni tumor koji potiče od glatko-mišićnih ćelija. Oko 20-25% žena u reproduktivnom periodu ima leiomiom materice.¹

Prema lokalizaciji, leiomiomi uterusa se dele na: korporalne i cervikalne. U odnosu na anatomske slojeve zida materice, korporalni leiomiomi mogu da budu: intramuralni, submukozni i subserozni.

Tipični leiomiom je tumor okruglog oblika, sivobeke boje i čvrste konsistencije. Od okolnog miometrijuma odvaja ga pseudokapsula, koju čine komprimovane glatko-mišićne ćelije. Građa leiomioma je vrtložna, ili nalik nakvašenoj svili.

Histološki, tipični leiomiom se sastoji od isprepletanih snopova glatko-mišićnih ćelija, tj. od vretenastih ćelija sa izduženim jedrima koje se uniformno boje (slika 5).^{5,13} Postoje brojne histopatološke forme leiomioma, kao što su: mitotski aktivan leiomiom, celularni leiomiom, hemoragični celularni leiomiom, atipični (bizarni ili simplastični) leiomiom, epitelioidni leiomiom, miksoidni leiomiom, vaskularni leiomiom, leiomiom sa drugim elementima i leiomiom sa hematopoetskim ćelijama.^{5,14}

Leiomiomi uterusa mogu da budu praćeni svim oblicima poremećaja menstrualnog ciklusa, a najčešća su produžena i obilna menstrualna krvarenja.^{1,15} Nije u potpunosti jasan mehanizam kojim leiomiomi uzrokuju krvarenje. Mogući uzroci krvarenja su: udružena hiperplazija, po-

većanje površine endometrijuma usled rasta submukoznih leiomioma, poremećena cirkulacija krvi u endometrijumu i kompromitovane kontrakcije materice kod intramuralnih leiomioma.¹ U novije vreme utvrđena je smanjena perfuzija leiomioma u odnosu na okolni miometrijum, kao i prekomerna ekspresija nekih faktora rasta (vascular endothelial cell growth factor - VEGF, platelet derived growth factor - PDGF) u samom tumoru.⁸ Histopatološki, kod velikih submukoznih i intramuralnih leiomioma površina endometrijuma je jako povećana, ali je endometrijum istegnut i istanjen (atrofičan) usled kompresije i vrlo često, ulcerisan. U endometrijumu koji prekriva submukozne i intramuralne leiomiome obično su prisutni hronični inflamatorni infiltrati, rupturirani kapilari i ekstravazirana krv, te je krvarenje u ovim slučajevima verovatno inicirano istim mehanizmima kao kod hroničnog endometritisa.⁸ Kod pedunkulusnih submukoznih leiomioma krvarenje može da bude posledica istežanja i rupture krvnih sudova peteljke, ili oštećenja površno smeštenih krvnih sudova, usled intrakavitarnog trenja.⁸

Karcinom endometrijuma

Karcinom endometrijuma je najčešća maligna neoplazma genitalnog sistema žene i u razvijenim zemljama sveta se po učestalosti nalazi na četvrtom mestu iza karcinoma dojke, karcinoma pluća i karcinoma kolona.^{5,16,17} Karcinom endometrijuma čini 6% svih malignih tumora kod žena i oko 97% malignih neoplazmi tela materice.⁵

Razlike u epidemiologiji, prezentaciji i biološkom ponašanju karcinoma endometrijuma ukazuju da postoje dva patogenetska tipa oboljenja - tip I (estrogen-zavisni, endometrioidni tip) i tip II (estrogen-nezavisni, neendometrioidni tip). Tip I čini dve trećine karcinoma endometrijuma i javlja se kod mlađih perimenopauzalnih žena sa hiperlipidemijom, prekomernom telesnom masom, hiperestrogenemijom, anovulatornim krvarenjima, infertilitetom, kasnom menopauzom, hiperplazijom strome ovarijuma i hiperplazijom endometrijuma.^{5-7,17-32} Nasuprot ovome, tip II karcinoma endometrijuma se javlja kod starijih postmenopauzalnih žena, kod kojih nije

prisutna egzogena ili endogena hiperestrogenemija i hiperplazija endometrijuma.^{5-7,17,30,31}

Tip I je dobro diferentovan, superficijalan karcinom endometrijuma, osetljiv na hormonsku terapiju i sa dobrom prognozom.^{5,7,30-32} Tip II je slabo diferentovan, duboko invazivan karcinom endometrijuma, uznapredovalog stadijuma, neosetljiv na hormonsku terapiju i sa lošom prognozom.^{5,7,33-36}

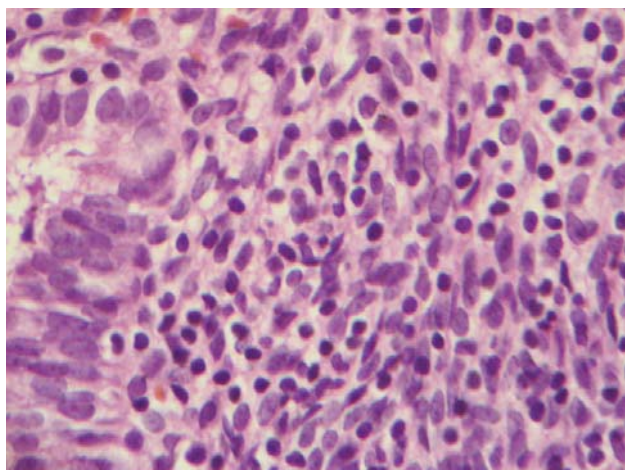
Histopatološki, tip I najčešće je dobro ili umereno diferentovan endometrioidni adenokarcinom (slika 6), a tip II serozni karcinom (slika 7) ili svetloćelijski karcinom endometrijuma (slika 8).^{5,7,17,37}

Procenjuje se da je 5-15% krvarenja kod postmenopauzalnih žena uzrokovano karcinomom endometrijuma.¹ Krvarenje kod karcinoma endometrijuma nastaje iz više razloga: zbog rasta tumora koji nije praćen odgovarajućim razvojem krvnih sudova, što uslovljava hipoksiju, sleđstvenu nekrozu i krvarenje iz nekrotičnih krvnih sudova, usled fragilnosti novoformiranih krvnih sudova i kao posledica oštećenja krvnih sudova, usled delovanja proteolitičkih enzima koji potiču iz inflamatornih ćelija.⁸

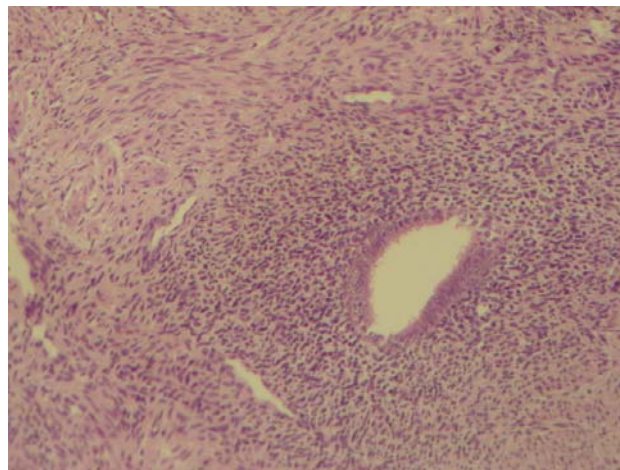
Neorgansko krvarenje

Kod ovulatornog disfunkcijskog krvarenja, morfologija endometrijuma odgovara proliferativnoj fazi, sekretornoj fazi ili je prisutna slika menstrualnog odbacivanja endometrijuma, ali postoji nesklad između histopatološki verifikovanih i očekivanih promena u endometrijumu (npr. 14. dana ciklusa morfologija endometrijuma odgovara ranoj proliferativnoj fazi, odnosno promenama koje se normalno sreću u endometrijumu između 4. i 7. dana ciklusa). Za pravilnu interpretaciju promena u endometrijumu izuzetno su važni klinički podaci, jer ista morfologija endometrijuma u kontekstu različitih kliničkih podataka može da se interpretira na različite načine. Smatra se da ovulatorno disfunkcijsko krvarenje (menorrhagia) nastaje kao posledica poremećaja lokalnih faktora hemostaze i povećane gustine spiralnih arteriola.⁸

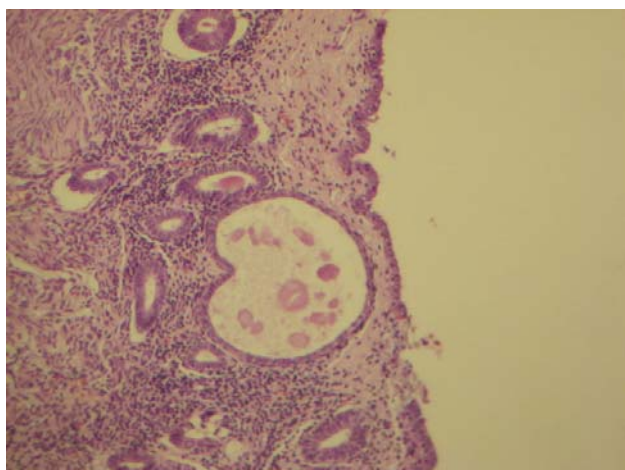
Pokazano je da kod žena sa ovulatornim disfunkcijskim krvarenjem postoji normalan nivo



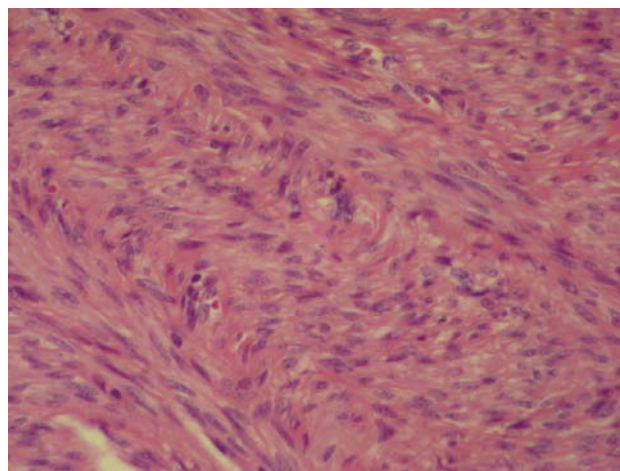
Slika 1. Hronični endometritis (H&E; u x40)



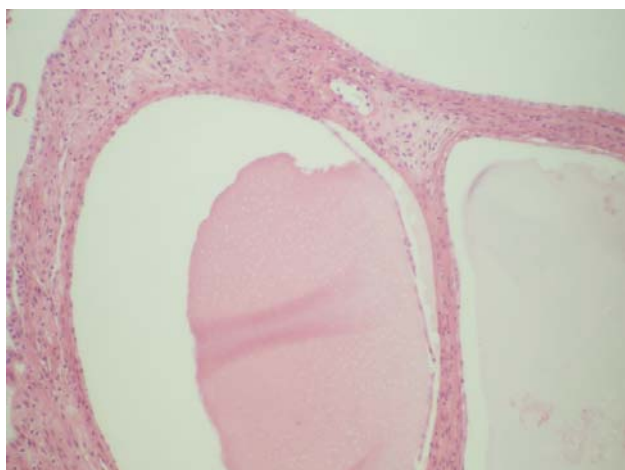
Slika 4. Adenomioza (H&E x10)



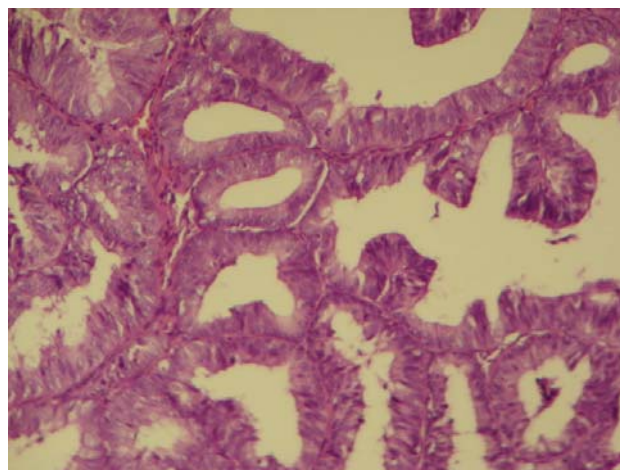
Slika 2. Cistična atrofija endometrijuma (H&E; x10)



Slika 5. Leiomiom materice (H&E; x20)



Slika 3. Polip endometrijuma (H&E; x10)

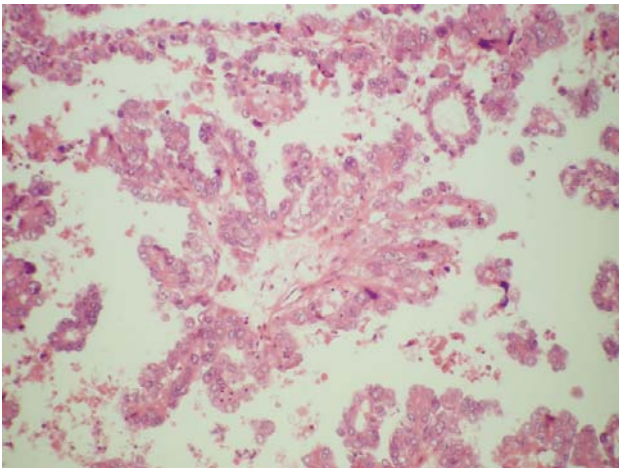


Slika 6. Endometrioidni adenokarcinom endometrijuma (H&E; x20)

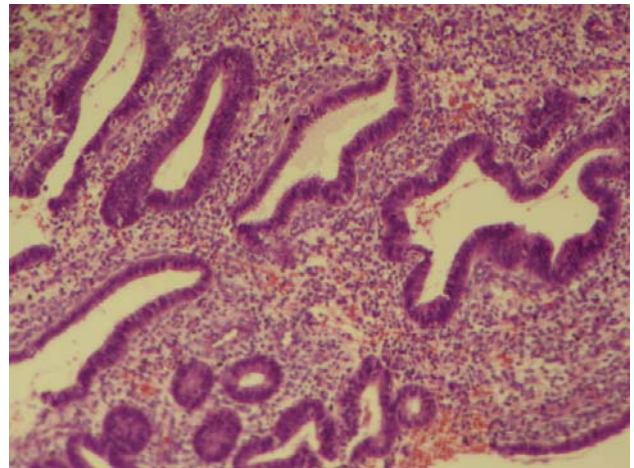
cirkulišućih steroidnih hormona, povećana vaskularna perfuzija materice, povećan nivo prostaglandina u endometrijumu i izmenjen odnos vazokonstriktora (PG2-alfa) i vazodilatatora (PGE2) u korist vazodilatatora.⁸ Produžena vazodilatacija praćena je slabom agregacijom

trombocita i slabim formiranjem hemostatskih čepova.⁸

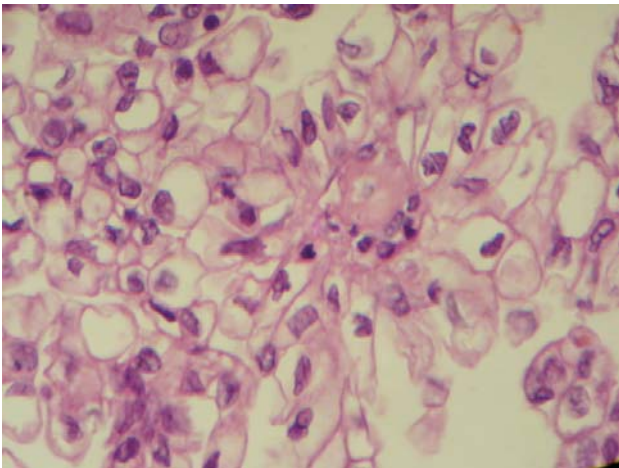
Kod anovulatornog disfunkcijskog krvarenja, u endometrijumu se histopatološki verifikuje perzistentna proliferativna faza, iregularna pro-



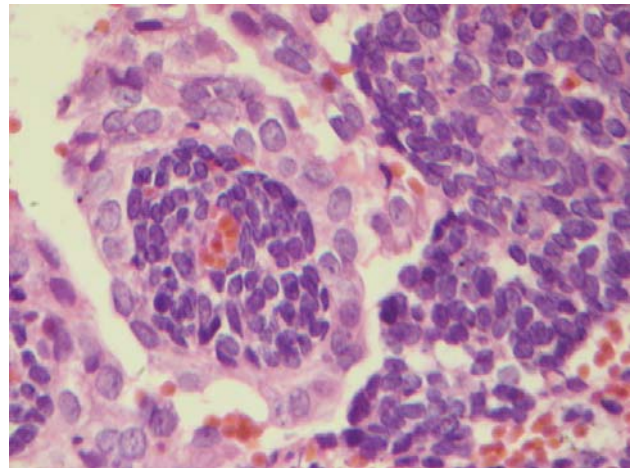
Slika 7. Serozni karcinom endometrijuma (H&E; x20)



Slika 9. Hyperplasia simplex non atypica (H&E; x20)



Slika 8. Svetloćelijski karcinom endometrijuma (H&E; x40)



Slika 10. Fokalna deskvamacija endometrijuma (H&E; x40)

liferativna faza ili hiperplazija. Tekuća klasifikacija Svetske zdravstvene organizacije¹⁷ hiperplazije endometrijuma zasniva se na arhitekturnim, citološkim i nuklearnim svojstvima hiperplastičnog endometrijuma, a tipovi hiperplazije su: hyperplasia simplex non atypica (slika 9), hyperplasia complex non atypica, hyperplasia simplex atypica, hyperplasia complex atypica.

Kod anovulatornog disfunkcijskog krvarenja, sve promene u endometrijumu nastaju kao posledica prolongirane endogene hiperestrogenije, koja nije oponirana delovanjem progesterona ili kao posledica egzogene primene estrogena. Krvarenje iz proliferativnog, ili hiperplastičnog endometrijuma nastaje usled fokalne dezintegracije strome i karakteriše se fokalnom deskvamacijom endometrijuma, sa formiranjem stromalnih loptica koje oblažu epitelne ćelije (slika 10), prisustvom tromba sastavljenih od fibrina i trombocita u kapilarima i ekstravazaci-

jom krvi. Nasuprot menstrualnom odbacivanju endometrijuma, koje je uvek difuzno, deskvamacija endometrijuma kod anovulatornog disfunkcijskog krvarenja je uvek fokalna.⁵

Precizan mehanizam krvarenja iz proliferativnog i hiperplastičnog endometrijuma nije u potpunosti poznat. Smatra se da je krvarenje inicirano nenormalnom angiogenezom (povećana gustina i strukturne anomalije krvnih sudova) usled čega lakše dolazi do ruptуре kapilara.^{8,38} Oštećenja mikrovaskulature endometrijuma nastaju i kao posledica delovanja proteolitičkih enzima koji potiču iz lizozoma epitelnih i stromalnih ćelija, leukocita i makrofaga. Formiranje tromba je usporeno, a usled fokalne i uglavnom superficijalne deskvamacije endometrijuma, vazokonstrikcija arteriola miometrijuma i bazalnog sloja endometrijuma je slaba.⁸ Sa kliničkog stanovišta, najbolji terapijski rezultati postižu se ukoliko se endometrijum ukloni kiretažom.

Ogoljavanje bazalnog sloja endometrijuma omogućava lakšu vazokonstrikciju mišićnih arterija i arteriola i regeneraciju endometrijuma.⁸

Zaključak

Prema etiologiji, patološko krvarenje iz materice je podeljeno na organsko i neorgansko (disfunkcijsko) krvarenje. Disfunkcijsko krvarenje iz materice može biti ovulatorno i anovulatorno. Najčešći organski uzroci PUK su endometritis, atrofija endometrijuma, polipi endometrijuma, adenomioza, leiomiomi materice i karcinom endometrijuma. Patološko krvarenje potiče iz površnog sloja endometrijuma i posledica je rupture kapilarne mreže, usled zapaljenja i mikroerozija ili primarnih poremećaja angiogeneze i vaskularne strukture i funkcije. Organsko krvarenje iz materice je najčešće inicirano zapaljenjem, ili mikroerozijama, dok je anovulatorno, disfunkcijsko krvarenje uslovljeno ne-normalnom angiogenezom. Mada mnoge ćelijske i molekularne promene u patologiji endometrijuma nisu u potpunosti poznate, histopatologija obezbeđuje uvid u bolje razumevanje osnovnih ćelijskih i tkivnih procesa koji mogu biti odgovorni za PUK.

Literatura

- Petković S, editor. Ginekologija. Beograd: Elit-Medica; Draslar; 2004.
- Nicholson WK, Ellison SA, Grason H, Powe NR. Patterns of ambulatory care use for gynecologic conditions: a national study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:523-530.
- Spencer CP, Whitehead MI. Endometrial assessment revisited. *Br J Obstet Gynecol* 1999; 106:623-632.
- Goodman A. Abnormal genital tract bleeding. *Clin Cornerstone* 2000; 3:25-35.
- Kurman RJ, editor. Blaustein's pathology of the female genital tract, 5th edition. New York: Springer-Verlag; 2002.
- Rosai J, editor. Rosai and Acerman's surgical pathology, 9th edition. Edinburgh: Mosby, 2004.
- Mazur MT, Kurman RJ, editor. Diagnosis of endometrial biopsies and curettings: A practical approach, 2nd edition. New York: Springer; 2005.
- Ferenczy A. Pathophysiology of endometrial bleeding. *Maturitas* 2003; 45(1):1-14.
- De Waay DJ, Syrop CH, Nygaard IE, Davis WA, Van Voorhis BJ. Natural history of uterine polyps and leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2002; 100:3-7.
- Goldstein SR, Monteagudo A, Popiolek D, Mayberry P, Timor-Tritsch I. Evaluation of endometrial polyps. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:669-674.
- Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis. *Hum Reprod* 1998; 4:312/322.
- Bergeron C, Amant F, Ferenczy A. Pathology and pathophysiology of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006; 20(4):511-521.
- Murase E, Siegelman ES, Outwater EK, Perez-Jaffe LA, Tureck RW. Uterine leiomyomas: Histopathologic features, MR imaging findings, differential diagnosis, and treatment. *Radiographics* 1999; 19:1179-1197.
- Grahovac S, Đorđević B, Pavlović M. Leiomiomi uterusa. *Apollinem Medicum et Aesculapium* 2005; 3(3-4):31-36.
- Lilić V, Đorđević B, Stanojević Z, et al. Genesis, clinical presentation, diagnosis and treatment of uterine myomas. *Acta Fac Med Naiss* 2007; 24(1):33-40.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Prisani P. Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74-108.
- Silverberg SG, Kurman RJ, Nogales F, Mutter G, Kubik-Huch RA, Tavassoli FA. Epithelial tumours and related lesions. In: Tavassoli FA, Devilee P, editors. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon: IARC Press; 2003. p.221-232.
- Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 5:10-17.
- Kurman RJ. A dualistic model for endometrial carcinogenesis based on immunohistochemical and molecular genetic analysis. *Surg Pathol* 2001; 55-62.
- Sivridis E. Endometrial cancer: New insights into an old disease. In: Vizjak A, Ferluga D, Bussolati G, editors. *Update in pathology, 19th ECP*, Ljubljana; 2003. p.108-109.
- Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001; 91:421-430.
- Calle EE, Rodrigues C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospective studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 384:1625-1638.
- Brinton LA, Berman ML, Mortel R, et al. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1317-1325.
- Potischman N, Hoover RN, Brinton LA, et al. Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1127-1135.
- Sturgeon SR, Sherman ME, Kurman RJ, et al. Analysis of histopathological features of endometrioid uterine carcinomas and epidemiologic risk factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7:231-235.
- Gucer F, Reich O, Tamussino K, et al. Concomitant endometrial hyperplasia in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; 69:64-68.
- Kaku T, Tsukamoto N, Hachisuga T, et al. Endometrial carcinoma associated with hyperplasia. *Gynecol Oncol* 1996; 60:22-25.
- Đorđević B, Stojanović D, Kutlešić Č, Veličković LJ, Stanojević Z, Potić Zečević N. Endometrial carcinoma with and without associated endometrial hyperplasia.

- Arch Oncol 2001; 9(Suppl 1):26-27.
29. Đorđević B, Stanojević Z, Živković V, et al. Preoperativni i postoperativni patohistološki nalaz kod bolesnica sa hiperplazijom endometrijuma. Med Pregl 2007; LX(7-8):372-376.
 30. Sherman ME, Sturgeon S, Brinton LA, et al. Risk factors and hormone levels in patients with serous and endometrioid uterine carcinomas. Mod Pathol 1997; 10:963-968.
 31. Crisiano FD Jr, Robboy SJ, Dodge RK, et al. Epidemiologic and surgicopathologic findings of papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared to endometrioid carcinoma. Gynecol Oncol 1999; 74(3):385-394.
 32. Đorđević B, Stanojević Z. Karcinom endometrijuma i prekursorne lezije. Srp Arh Celok Lek 2007; 135(3-4):230-234.
 33. Alektiar KM, McKee A, Lin O, et al. Is there a difference in outcome between stage I-II endometrial cancer of papillary serous/clear cell and endometrioid FIGO Grade 3 cancer? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 54(1):79-85.
 34. Creasman WT, Kohler MF, Odicino F, Maisonneuve P, Boyle P. Prognosis of papillary serous, clear cell, and grade 3 stage I carcinoma of the endometrium. Gynecol Oncol 2004; 95(3):593-596.
 35. Matthews RP, Hutchinson-Colas J, Maiman M, et al. Papillary serous and clear cell type lead to poor prognosis of endometrial carcinoma in black women. Gynecol Oncol 1997; 5(2):206-212.
 36. Hamilton CA, Cheung MK, Osann K, et al. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. Br J Cancer 2006; 94(5):642-646.
 37. Todorović B, Đorđević B, Katić V, et al. Patohistološke karakteristike karcinoma endometrijuma. Apollinem Medicum et Aesculapium 2005; 3(1-2):29-34.
 38. Abulafia O, Sherer DM. Angiogenesis of the endometrium. Obstet Gynecol 1999; 94:148/153.

ETIČKE DILEME

OPERATIVNI ZAHVATI U HIRURŠKIM GRANAMA SA POSEBNIM OSVRTOM NA GINEKOLOGIJU I AKUŠERSTVO

Slavko Krstić

Opšta bolnica Leskovac, Služba ginekologije i perinatologije

Moral ili moralni fenomen je skup običaja, navika, normi i pravila ponašanja kojima se ljudi rukovode u svojim postupcima.

Etika se definiše kao dobro postupanje u određenim profesijama, pojedinim oblastima života i u specijalnim društvenim grupama.

Problem čoveka nije u nauci i tehnici, nego u etici i moralu.

U medicini se često prepliću pravne norme i moralne obaveze (pravo pacijenta na lečenje, informisanost, odlučivanje, poverljivost i medicinska edukacija). Lekari se osiguravaju od rizika profesije, a ne od profesionalne greške.

Najveći sudski procesi su vođeni u hirurškim granama, a tužbe su najčešće u akušerstvu, jer su u pitanju majka i dete. Treba da se oslobodimo iluzije da je naša profesija najvažnija, i da prihvatimo činjenicu da je ona najviše na udaru. Moramo da počnemo da se menjamo a najbolja zaštita je znanje i pažnja pri radu.

Pacijentu treba ukazati na rizik i sve opasnosti koje prete prilikom različitih ispitivanja ili hirurških intervencija. Sve one, koje su u ginekologiji priznate kao naučno opravdane, moraju pre izvođenja, biti čvrsto potkrepljene medicinskom indikacijom i ne treba ih izvoditi rutinski, forsirano, po svaku cenu, ili radi lične radoznalosti ili afirmacije, pri čemu se ne smeju izmišljati indikacije za operaciju, što se naročito odnosi na SC, da bi se ostvarila materijalna korist.

Etički problemi se javljaju i u određivanju hirurga koji će da operiše, kao i ko će da asistira.

Nesposobnost lekara da izvrši predviđeni zahvat i nedostatak etičnosti vodi u stručnu grešku, kao i loša organizacija službe, pri čemu

mora da postoji horizontalna i vertikalna podela rada. Hijerarhija mora biti po stručnosti pojedinca.

Faktor neželjenih posledica je fragmentacija medicine, kao posledica viška lekara. Ljudi sa malo znanja su na visokim funkcijama, pa se onda često kaže "on je subspecijalista koji gleda fragmentirano čoveka". Lekar treba uvek da ima širinu, da uvek teži usavršavanju. Našim zakonom je zabranjeno reklamiranje. Politizacija razara struku. Medicina mora biti samostalna.

Kad pacijent uđe u zdravstvenu ustanovu, on nije pacijent pojedinca, već ustanove, a za lečenje ustanova snosi troškove.

Lekari kažu "sve što se desi je komplikacija", a pravnici kažu "greška". Stručna greška nastaje kada se ne poštuje procedura. Komplikacije i greške nastaju zbog nehata, nemara, neznanja, nesposobnosti lekara za intervenciju, neobučenosti, nedostatka etičnosti, želje za dokazivanjem, neuvažavanja saveta i mišljenja iskusnijeg.

Gruba lekarska greška predstavlja ponašanje lekara koje je neshvatljivo, neodgovorno i apsolutno nedopustivo.

Posledice neetičkog ponašanja lekara najčešće se ogledaju i manifestuju kao nehat i nemar.

Nehat je krivično delo i nastaje kada hirurg smatra da njegovo činjenje, ili nečinjenje neće dovesti do posledica, a ako i dovede, onda će one biti rmale, pa će ih otkloniti bez komplikacija.

Previd i greška u veštini najčešće se javljaju zbog neznanja, pada koncentracije hirurga, psihičkog i fizičkog zamora, oholog ponašanja u sali. Svesno prikrivanje greške predstavlja krivično delo. Neznanje teško opravdava učinjenu grešku, jer svaki lekar treba stalno da uči. Zato,

ono što platite za edukaciju mora da vam se vrati.

Niko se ne rađa kao socijalizovana i etična ličnost. Moral se stiče učenjem. Nedostatak etičnosti u lekara neminovno, kad-tad, vodi u stručnu grešku.

Literatura

1. Mladenović D. Ginekološke operacije - Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 1988.
2. Martius H. Ginekološke operacije - Medicinska knjiga, Beograd, 1952.
3. Petković S., Bukurov S. Hirurgija - Medicinska knjiga, Beograd - Zagreb, 1973.
4. Benson R. Priručnik iz akušerstva i ginekologije „Savremena administracija“, Beograd, 1983.

UPUTSTVO AUTORIMA

Definicija časopisa

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM je časopis Podružnice SLD u Leskovcu. Objavljuje originalne radove iz svih grana medicine, stomatologije i srodnih medicinskih grana, stručne radove, prethodna saopštenja, prikaze slučajeva, metode lečenja i hirurških tehnika, radove iz eksperimentalne medicine, istorije medicine i zdravstva, revijske radove po pozivu, radove sa kongresa i sastanaka održanih u zemlji i inostranstvu, preglede stručne literature, pisma glavnom uredniku i sve informacije od značaja za razvoj medicine i zdravstva. Radovi i abstrakti sa stručnih sastanaka, simpozijuma i kongresa publikuju se kao supplementum.

Priprema rada

Radovi moraju biti napisani prema uputstvu i pravilima "Ujednačenih zahteva za rukopise koji se podnose biomedicinskim časopisima" ("Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals") izmenjeno četvrto izdanje od 1993. godine izdato od strane Internacionalnog komiteta urednika biomedicinskih časopisa ("International Committee of Medical Journal Editors") objavljeno u časopisu JAMA (1993; 269:2282-2286) i Srpski arhiv za celokupno lekarstvo u vidu posebnog izdanja sa prevodom 1995. godine.

Svi poslati radovi moraju biti napisani po uputstvu. Radovi koji nisu po uputstvu, vraćaju se autorima na usaglašavanje, pre pristupanja recenziji. Uređivački odbor određuje recenzente iz redakcionog kolegijuma iz relevantne oblasti.

O izboru radova za štampanje odlučuje glavni urednik, na osnovu predloga Uređivačkog odbora. Glavni urednik zadržava pravo da uz prihvaćeni rad štampa po pozivu pribavljene komentare istaknutih stručnjaka iz odgovarajuće oblasti.

Radovi se razmatraju pod uslovom da se podnose samo ovom časopisu, da do tada nisu bili štampani, ili u isto vreme podneti za štampanje drugom časopisu. Može se štampati kompletan rad koji sledi ranije objavljene rezultate u vidu abstrakta u drugom časopisu.

Za ispravnost i verodostojnost podataka i rezultata odgovaraju isključivo autori. Štampanje rada ne znači da glavni urednik, urednici, Uređivački odbor i Redakcioni kolegijum prihvataju, potvrđuju i odgovaraju za rezultate i zaključke prikazane u radu.

Rad se prilaže u elektronskoj formi na CD-u i na dve kopije odštampane na laserskom štampaču. Rad se kuca sa duplim proredom, na formatu A4. Slobodna margina sa leve strane mora biti 4 cm, a

sa desne 1 cm. Stranice se obeležavaju brojevima, počev od naslovne strane. Grafikoni, tabele i fotografije se daju na posebnom listu sa naslovom i fusnotom, kao i legende za ilustracije.

Svaka rukopisna komponenta rada mora početi sa novom stranicom sledećim redosledom: naslovna strana, rezime i ključne reči, tekst, zahvalnice, reference, tabele i legende za ilustracije.

Naslovna strana sadrži:

- naslov rada koji mora da bude kratak i informativan,
- ime, srednje slovo i prezime svakog autora i njegovo najveće akademsko zvanje,
- naziv odeljenja i institucije,
- naziv institucije kojoj pripada svaki koautor
- ime i adresa autora odgovornog za korespondenciju
- izvor finansiranja ili pomoć i prilozi za izradu rada.

Rezime i ključne reči: Rezime se nalazi na drugoj stranici i ne sme da prelazi 150 reči. Sadrži opis problema, cilj rada, primenjene metode, rezultate (statistička slučajnost) i glavne zaključke. Ispod rezimea navesti 3-5 ključnih reči koje se koriste, što olakšava indeksiranje rada.

Tekst rada: Nije neophodno, ali je uobičajeno da rad ima podnaslove: uvod, metode, rezultati i diskusija. Druge vrste radova, kao što su prikazi slučajeva, revijski radovi, urednički i uvodni radovi, mogu imati druge forme. Od navedene forme može se odstupiti i autorima se preporučuje da se konsultuju sa urednicima i glavnim urednikom.

Uvod: Sadrži cilj rada, jasno definisan problem koji se istražuje. Citirati reference iz relevantne oblasti, bez šireg prikaza radova i podataka sa zaključcima koji su objavljeni.

Metode: Opisati selekciju observacionog ili eksperimentalnog materijala (bolesnici ili laboratorijske životinje, obuhvatajući kontrolne grupe). Dati metode rada, aparate (tip, proizvođač i adresa) i postupak dobijanja rezultata što dozvoljava drugim autorima da ih ponove. Navesti reference za korišćene metode istraživanja, kao i statističke metode analize. Precizno navesti sve lekove i hemijske agense koji su upotrebljavani, generički naziv(i), doza(e) i načini davanja. Ne treba koristiti imena bolesnika, inicijale, niti broj u bolničkim protokolima.

Statistika: Opisati statističke metode obrade podataka za ocenu rezultata rada i njihovu verifikaciju, upotrebljena dizajn metoda. Ne duplirati podatke u grafikonima i tabelama, izbegavati neadekvatnu upotrebu statističkih termina.

Rezultati: Prikazati rezultate u logičnom rasporedu u tekstu, tabelama i ilustracijama. Ne ponavljati podatke iz tabela i ilustracija, rezimirati samo značajne rezultate. Rezultate merenja iskazati u SI jedinicama.

Diskusija: Naglasiti nove i značajne aspekte istraživanja, kao i zaključke što slede iz njih. Ne ponavljati i podrobno opisivati podatke, ili drugi materijal, što su dati u uvodu ili u rezultatima rada. Uključiti značaj uočenih rezultata, njihova ograničenja i odnos prema zapažanjima i istraživanjima drugih relevantnih autora. Izbegavati navođenje rezultata rada koji su u toku i nisu kompletirani. Nove hipoteze treba navesti samo kada proističu iz rezultata istraživanja. Preporuke su dozvoljene samo ako imaju osnovu iz rezultata rada.

Zahvalnice: Pored određenih mesta u radu (fusnota na naslovnoj strani, dodatak) odaju se u slučajevima: a) saradnje i pomoć u autorstvu i pripremi rada, kao što je opšta pomoć od šefova i rukovodilaca odeljenja i institucija, b) tehnička pomoć, c) finansijska i druge materijalne pomoći i dr.

Reference: Reference se numerički redosledom pojavljivanja u tekstu arapskim brojevima, a u popisu literature (reference) se pod tim rednim brojem citiraju autori. Način citiranja se obavlja prema zahtevima za pisanje tekstova u biomedicinskim časopisima prema uputstvu u Index Medicusu. Jugoslavenski časopisi koji se ne indeksiraju u Index Medicusu, skraćuju se na osnovu liste skraćenih naslova jugoslavenskih serijskih publikacija. U popisu citirane literature navoditi sve autore ako ih ima i do 6, a ako ih je više od 6, navesti prvih šest, za ostale staviti "et al." Treba izbegavati upotrebu abstrakta kao referencu, nepublikovana istraživanja i personalne komunikacije.

Primeri citiranja referenci

Standardni rad iz časopisa: Nemlander A, Soots A, von Willebrand E, Husberg B, Hayry P. Redistribution of renal allograft-responding leucocytes during rejection. J Exp Med 1982; 156:1087-100.

Nikolić A, Banić M. Paroksizmalni torticollis u razvoju. Med Pregl 1989; 42(4):99-101.

Knjige: Nossal GJV, Ada GL. Antigens, lymphoid cells and the immune response. New York: Academic Press; 1971.

Stefanović S. Hematologija. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga; 1989.

Poglavlje iz knjiga: Levo Y, Pick AI, Frohlichmen R. Predominance of type Bence Jones proteins in patients with both amyloidosis and plasma cell dyscrasias. In: Wegwilius O, Pasternak A, editors. Amyloidosis. New York: Academic Press; 1976.p. 291-7.

Magistarske i doktorske teze: Yousself NM. School adjustment of children with congenital heart disease (dissertation). Pittsburg (PA): Univ. Of Pittsburg, 1988.

Adamov Z. Efekti dugotrajne ekspozicije živi (doktorska disertacija). Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 1984.

Ostali i drugi publikovani materijali pri navođenju, videti u datom uputstvu za reference "Ujedinjenih zahteva za rukopise koji se podnose biomedicinskim časopisima" (JAMA 1993; 269:2282-2286. ili N Engl J Med 1997; 336:309 -15) srpski arhiv za celokupno lekarstvo 2002; 130(7-8):293.

Ilustracije: Ilustracije i slike moraju biti profesionalnog kvaliteta. Slati originalne ilustracije, grafikone u kontrastnoj crno-belaj tehnici i dve jasne Xerox kopije. Mogu se slati kompjuterom generisani grafikoni. Koriste se opšte prihvaćeni simboli. Veličina grafikona ili crteža ne treba da prelazi polovinu A4 formata, a maksimalno veličina može biti do A4. Legende za crteže i grafikone pisati na posebnom papiru.

Slati samo crno-bele fotografije (9x12 ili 18x12cm), ne treba ih savijati, niti pisati nešto na poledjini i spajati. Na poledjini slike lepi se papir sa podacima: redni broj slike, ime prvog autora, oznaka gornje strane, (strelica naviše). Ako se na fotografiji može osoba identifikovati, potrebna je pismena dozvola za njeno objavljivanje. Ako su ilustracije bilo koje vrste bile publikovane, potrebna je dozvola autora za njihovu reprodukciju i navesti izvor.

Tabele se šalju na posebnim listovima, sadrže jedan naslov i obeležavaju se arapskim brojevima po redosledu pojavljivanja u tekstu. Skraćenice u tabeli se definišu u fusnoti. Legende za ilustracije se štampaju na posebnom listu sa duplim poredom i arapskim brojem ilustracije.

Obrada tekstova na računaru: tekstove unositi u Word-u, WordPad-u ili tekst editoru latiničnim pismom i memorisati u *.doc i *.txt formatu zapisa. Skenirani materijal uraditi na 200 dpi veličine do 10 cm.

Glavnom uredniku se podnosi originalni rad i dve kopije teksta sa dva primerka ilustracija. Svi rezimeji treba da budu prevedeni na engleski jezik. Svaki rad podnet na štampu mora da ispunjava sve uslove navedene u prethodnom uputstvu. Radovi koji ne budu pripremljeni po navedenom uputstvu neće biti razmatrani za štampu. Rad se šalje poštom, u koverti odgovarajuće veličine, bez presavijanja. Rukopisi se ne vraćaju. Autori treba da poseduju kopije rada koji šalju.

Radove slati na adresu:

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

Glavni i odgovorni urednik

Biblioteka Podružnice SLD

Ul. Svetozara Markovića br. 116