

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 ESKULAPOM, HIGI-
JOM I PANAKEJOM SE ZAKLINJEM I POZIVAM ZA
SVEDOKE SVE BOGOVE I BOGINJE, DA ČU OVU
ZAKLETVU I OVO PRIZIVANJE, PREMA SVOJIM
MOĆIMA I SVOM RASUĐIVANJU, U POTPUNOSTI
OČUVATI...

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,
Radimir 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 Krasić (Niš)
Dragan Zdravković (Beograd)
Slobodan Obradović (Kragujevac)
Dušan Jovanović (Novi Sad)
Dušan Mitrović (Beograd)
Milan Višnjic (Niš)
Milenko Uglješić (Beograd)
Stojanka Arsić (Niš)
Milorad Mitković (Niš)
Biljana Đorđević (Niš)
Radmilo Janković (Niš)
Sanja Mitrović (Beograd)
Stojan Radić (Niš)
Tomislav Jovanović (Priština)
Desimir Mladenović (Niš)
Željko Miković (Beograd)
Jovica Hadži-Đokić (Beograd)
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: 300 + 200 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@open.telekom.rs

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

SADRŽAJ CONTENTS

ORIGINALNI RADOVI

ORIGINAL ARTICLES

1. Akutna disekcija aneurizme aorte - prikaz slučaja

Acute dissection of aortic aneurism
-A case review

Goran Stojiljković, Z. Stojanović, G. Stojković

6. Umiranje od raka želuca na teritoriji nišavskog okruga

Dying of the gastric cancer on the territory of Nish district

*Mirko Ilić, N. Rančić, K. Lazarević,
Z. Deljanin, A. Stanojković*

12. Lipidni profil pre i posle supstitucione terapije kod pacijenata sa hipotireozom – prospektivna studija

Lipid profile before and after substitution therapy in patients with hypothyreosis - a prospective study

Goran Cvetanović, M. Živković, S. Stojanović

18. Značaj ehokardiografije u dijagnostici mik-soma desne pretkomore - prikaz bolesnika

The importance of echocardiography in diagnosis of right atrium myxoma
- a case report

*Gabrijela Stojković, D. Đokić, D. Jovanović,
A. Stanković, G. Stojiljković,
S. Milutinović, D. Despotović*

22. Ehokardiografski parametri kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom

Echocardiographic parameters in patients with arterial hypertension

*Suzana Milutinović, A. Stanković,
G. Stojković, D. Despotović, D. Djokić*

ODABRANE TEME

SELECTED TOPICS

27. Mere prevencije, ranog otkrivanja i lečenja kolorektalnog karcinoma

Measures of prevention, early detection and treatment of colorectal cancer

Saša Grgov

34. Uputstvo autorima

Instructions to authors

STRUČNI RADOVI

AKUTNA DISEKCIJA ANEURIZME AORTE
- PRIKAZ SLUČAJA -

Goran Stojilković, Z. Stojanović, G. Stojković

Koronarna jedinica, Služba interne medicine, Opšta bolnica Leskovac

SAŽETAK

Disekcija aneurizme aorte je uzdužni rascep slojeva zida aorte sa razdvajanjem medije. Silina pulsativnog protoka krvi pod velikim pritiskom cepa intimu aorte, što se dalje širi u mediji. Posledični lažni kanal zauzima, uopšte uzev, najmanje 1/2 obima i pritiska pravi lumen. Spoljni slojevi lažnog kanala, sastavljeni samo od adventicije i dela medije su oslabljeni, te dolazi do progresivne dilatacije. Deo zida u susedstvu inicijalnog rascepa intime je najslabija tačka i najčešće mesto rupture.

Prikazom slučaja iz kliničke prakse želeli smo da istaknemo značaj postavljanja pravovremene dijagnoze i adekvatnog lečenja disekcije aorte.

Prikazali smo pacijenta starog 61 godinu koji od ranije ima ehokardiografski verifikovanu aneurizmu ascendentne aorte i značajnu aortnu insuficijenciju, zbog čega mu je zakazana hiruška intervencija. Primljen je u Službu urgentne medicine Opšte bolnice Leskovac zbog osećaja bola u grudima i levoj ruci, praćenog osećajem nedostatka vazduha i slabosti u nogama. Ehokardiografski je registrovano postojanje rascepa ascendentne aorte sa posledičnim proširenjem korena aorte i značajnom aortnom insuficijencijom.

U zaključku, bez lečenja ishod disekcije aorte je po pravilu fatalan. Bolesnik sa sumnjom na disekciju aorte mora biti smešten u jedinicu intenzivne nege zbog kontinuiranog praćenja vrednosti krvnog pritiska i centralnog venskog pritiska, srčanog ritma i diureze. Potrebno je što ranije uraditi MSCT aorte i ehokardiografski pregled srca. Posle stabilizacije stanja, potrebno je uraditi aortografiju radi planiranja hirušskog zahvata.

Cljučne reči: aorta, aneurizma, disekcija, ehokardiografija.

Uvod

Disekcija aneurizme aorte je uzdužni rascep slojeva zida aorte sa razdvajanjem medije. Silina pulsativnog protoka krvi pod velikim pritiskom cepa intimu aorte, što se dalje širi u mediju. Posledični lažni kanal zauzima, uopšte uzev, najmanje 1/2 obima i pritiska pravi lumen. Spoljni slojevi lažnog kanala, sastavljeni samo od ad-

SUMMARY

The dissection of the aneurysm of the aorta is a vertical split of aorta wall layers with separation of the media. The force of the high pressure pulsating blood flow tears the aorta intima and further spreading into the media. Generally taking, the consequential false canal takes up at least half of the volume and presses down the true lumen. The false canal external layers which are only made of adventitia and part of the media get weak so a progressive dilatation appears. The part of the wall near the intima initial split is the weakest point and more often the place of the rupture.

With the presentation of the case from clinical practice, we wanted to emphasise the importance of giving timely diagnosis and adequate treatment of aorta dissection.

A 61- years old patient was shown who has, already echocardiographically verified aneurysm of the ascendent aorta and important aortic insufficiency and because of that an operation was appointed. He was admitted to the general hospital urgent medicine ward in Leskovac because he felt pain in his chest and left arm with a feeling of air lack and weakness in the legs. The echocardiography shows the existence of ascendent aorta root dilatation and important aortic insufficiency.

The conclusion is that the aorta dissection without treatment has, as a rule, a fatal issue. The patient in doubt of aorta dissection must be put into an intensive care unit because of continuous control of blood pressure, central vein pressure, heart rhythm and diuresis values. The MSCT of the aorta and the heart echocardiography must be done as soon as possible. After stabilisation of the patient condition an aortography must be made so an operation can be planned.

Key words: aorta, aneurysm, dissection, echocardiography.

venticije i dela medije su oslabljeni, te dolazi do progresivne dilatacije. Deo zida u susedstvu inicijalnog rascepa intime je najslabija tačka i najčešće mesto rupture.

Disekcija često nastaje duž desnog bočnog zida ascendentne aorte na mestu gde je hidraulička sila kidanja velika.¹ Drugo, često mesto početka disekcije je deo silazne grudne aorte, odmah ispod ligamentum arteriosuma. Početni događaj disekcije je ili primarno cepanje intime sa

Adresa autora: Dr Goran Stojilković, Koronarna jedinica, Služba interne medicine, Opšta bolnica Leskovac

sekundarnom disekcijom u mediji, ili krvarenje u mediji koje vrši disekciju i pucanje intime.² Disekcija obično napreduje distalno niz silaznu aortu i njene glavne ogranke, ali je moguća i proksimalna propagacija.³ U nekim slučajevima dolazi do sekundarnog distalnog cepanja intime, pri čemu se krv vraća iz lažnog u pravi lumen.

Prikaz slučaja

Prikazujemo pacijenta S. B. starog 61 godinu koji se zbog ranije ehokardiografski postavljene dijagnoze aneurizme ascendentne aorte i značajne aortne insuficijencije nalazio na listi čekanja za kardiohirušku intervenciju u referentnoj ustanovi.

Na dan prijema u Službu urgentne medicine Opšte bolnice Leskovac iznenada je osetio jak bol u sredini grudnog koša koji se širio u levu ruku. Bol je bio praćen osećajem gušenja i slabosti u nogama. Pacijent je srednje ostemuskularne građe i uhranjenosti, blede kolorisane kože i vidljivih sluzokoža, zauzima prinudan položaj u postelji i odaje utisak srednje teškog bolesnika. Srčana akcija je ritmična, tonovi tihi, registruje se regurgitacioni šum nad aortnim ušćem. Vrednosti krvnog pritiska su bile 110/ 60 mmHg, a elektrokardiogram je pokazivao sinusni ritam, levogram, SF: 100/min, kompletni blok leve grane i znake opterećenja leve pretkomore. Auskultatorno na plućima nije bilo zastojnih promena. Osnovni laboratorijski nalazi su bili u referentnim granicama.

Zbog izraženih subjektivnih tegoba i objektivnog nalaza, uz ranije poznatu činjenicu da pacijent ima aneurizmu ascendentne aorte i značajnu insuficijenciju aortne valvule, urađen je ciljani dopler eho srca (slika 1 i 2) koji pokazuje korren aorte normalne širine, sa dilatacijom ascendentne aorte dijametra 5,8 cm i postojanje intimalnog flapa neposredno iznad aortne valvule. Ove promene nisu verifikovane pri prethodnim ehokardiografskim pregledima. Zbog loše vizuelizacije ascendentna aorta, luk i descendentna aorta nisu bili dostupni pregledu. Registrovana je aortna regurgitacija 3+. Leva komora je dilati-

rana a EDD 7,2 cm, ESD je 4,7 cm, srčani zidovi su uredne debljine, a globalna kontraktilna funkcija leve komore je uredna sa EF od 61%, bez segmentnih ispada u kinetici. Desne srčane šupljine su bile urednih dimenzija. Perikard ne raslojava.

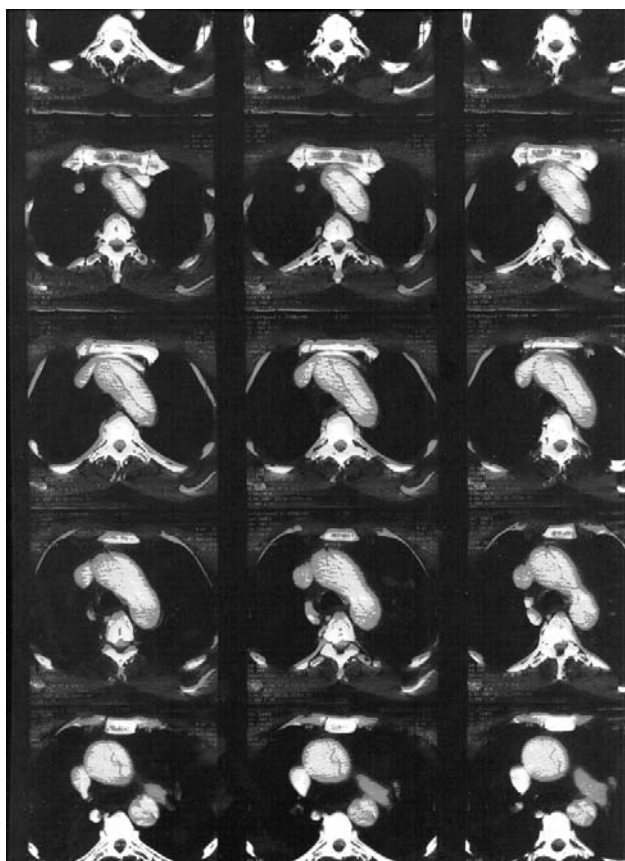


Slika 1. Uzdužni parasternalni presek na kome se registruje postojanje intimalnog flapa neposredno iznad aortne valvule



Slika 2. Poprečni parasternalni presek

Odmah je urađen CT aorte, sa i bez kontrasta, koji pokazuje rasep koji se pruža od ishodišta ascendentne aorte duž arcusa aorte i distalno celom dužinom descendentne aorte do dijafragmalnih kupola, koji odgovara intimalnom flapu tj. disekciji torakalne aorte. Pravi i lažni lumen se ne mogu jasno delinearati. Nema znakova rupture aorte, niti znakova pneumomedijastinuma (slika 3). Bolesnik je intervenisan intravenskim beta blokatorom i sedativom uz monitiranje elektrokardiograma, vrednosti krvnog pritiska i praćenje diureze. Upućen je u referentnu ustanovu radi hitne hiruške intervencije.



Slika 3. CT torakalne aorte

Diskusija

Naš pacijent je od ranije imao ehokardiografski dijagnostikovanu aneurizmu ascendentne aorte i posledičnu aortnu insuficijenciju. Najčešća patološka podloga za nastajanje aortne aneurizme je ateroskleroza. 75% aterosklerotskih aneurizmi je locirano u distalnom delu abdominalne aorte ispod bubrežnih arterija. Cistična nekroza medije predstavlja degeneraciju kolagenih i elastičnih vlakana u tunici mediji aorte kao i gubitak ćelija medije, koje bivaju zamenjene višestrukim rascepima mukoidnog materijala. Cistična nekroza medije karakteristično zahvata proksimalnu aortu. Činioci koji predisponiraju disekciju aorte su sistemska hipertenzija (u 70% bolesnika) i cistična nekroza medije. Od ostalih mogućih predisponirajućih faktora⁴ izdvajaju se Marfanov sindrom⁵ i Ehlers-Danlovov sindrom, zapaljenski aortitis npr. Takayasu arteritis⁶, urođena bikuspidna aortna valvula, koarktacija aorte, poslednji trimestar trudnoće.⁷ U šestoj i sedmoj deceniji je najveća učestalost pojave disek-

cije, češće kod muškaraca.⁸ U prikazanom slučaju anamneza i klinička prezentacija tegoba su karakteristične za postojanje disekcije čemu doprinosi i podatak o već postojećoj aneurizmi ushodne aorte, jak razdirući bol u grudima sa propagacijom u levu ruku, otežano disanje i slabost u nogama do potpune nemogućnosti samostalnog kretanja. Fizikalni nalaz je, sem promena vezanih za kretanje, neupadljiv. Na osnovu urađenog ehokardiografskog i nalaza kompjuterizovane tomografije aorte, sa i bez kontrasta, postavljena je dijagnoza akutne disekcije aneurizme aorte tip I po DeBakey-u.

DeBakeyjeva podela disekcija aorte opisuje 3 posebna tipa⁹ (slika 4):

- DeBakeyjevom tip I: zahvaćeni su ascendentni deo, lučni i descendentni torakalni segment; disekcija se često proteže u abdominalnu aortu
- DeBakey tip II : zahvata ushodnu aortu
- Tip III po DeBakeyju se dalje deli u 2 podtipa:
 - tip IIIA, koji počinje tik distalno od leve supklavije i završava se iznad dijafragme
 - tip IIIB, koji počinje u istoj tački, ali se proteže u abdominalnu aortu.

Stanford klasifikacija deli disekciju aorte u 2 grupe: tip A zahvata ascendentni deo i čini 74% svih slučajeva, dok disekcije tipa B počinju obično distalno od leve supklavije.

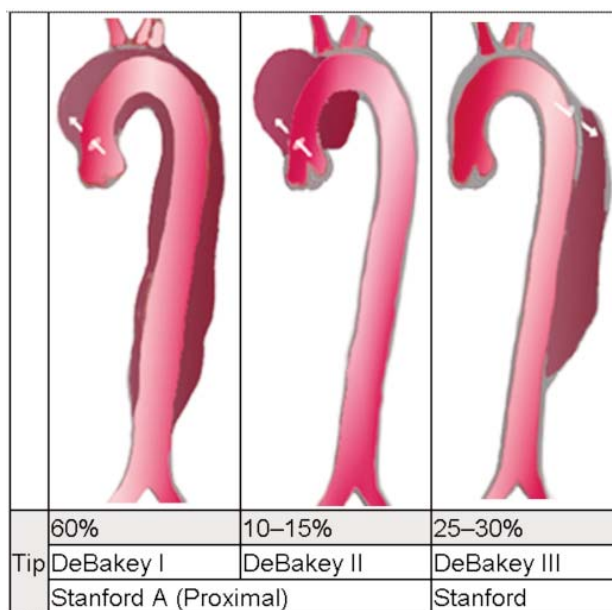
Kombinacija više pregleda je često potrebna za tačnu dijagnozu, potpuni uvid u obim zahvaćenosti aorte disekcijom i za planiranje hirurškog lečenja, a mi smo, shodno uslovima u našoj ustanovi, od nabrojanih uradili transtorakalnu ehokardiografiju i CT.

- Rendgenografija – Mada ova metoda ne može dijagnostikovati disekciju, niti tačno lokalizaciju lezije, obično su prisutni abnormalni nalazi. Prošireni gornji medijastinum i uvećana ili abnormalna kontura aorte su znaci najindikativniji za disekciju.¹⁰
- Transtorakalna ehokardiografija (TTE) može pokazati proširenu ascendentnu aortu sa pre-

kidom kontinuiteta zida i susednim anehogenim prostorom (lažni lumen), što je dijagnostično za disekciju. Transezofagealnom ehokardiografijom, za razliku od transtorakalne metode, moguće je pregledati celu torakalnu aortu i identifikovati disekciju sa znatno većom senzitivnošću. Oba tipa ehokardiografije daju informacije o funkciji komore i zalistaka.¹¹

- Kompjuterizovana tomografija – KT sa kontrastnim pojačanjem je sa preko 90% senzitivna za disekciju, koja se prikazuje u vidu dva ili više stubova kontrasta u aorti, razdvojenih zaliskom intime. Promer aneurizme je moguće tačno odrediti, a pravi i lažni lumen je moguće razlikovati na osnovu različitih intenziteta senke.¹²
- Magnetska rezonancija – MRI je sa najmanje 90% osetljivosti za disekciju i može razlikovati pravi od lažnog lumena, identifikovati mesto rascepa intime i prikazati osobine protoka krvi u aorti bez upotrebe kontrasta.
- Aortografija ostaje »zlatni standard« u slikanju aorte, prvenstveno zbog sposobnosti sagledavanja zahvaćenosti grana. Iako su mogući lažno - negativni aortogrami u okolnostima potpune tromboze lažnog lumena, aortografija često može tačno prikazati opseg distenzije i identifikovati mesto laceracije intime.
- Laboratorijski nalazi: EKG je često normalan, ali može pokazivati razne abnormalnosti, poput hipertrofije leve komore usled hronične hipertenzije, infarkt miokarda zbog disekcije u koronarne arterije ili disritmija uzrokovanih bilo uvećanjem komore ili direktnim prekidom sprovodnog sistema srca širenjem septalnog hematoma.

U cilju lečenja, do momenta upućivanja u referentnu ustanovu, bolesnik je lečen analgeticima, sedativima, kiseonikom, a smanjenje snage kontrakcije srčanog mišića postignuto je intravenskim beta blokatorom, te su vrednosti sistolnog krvnog pritiska bile u referentnim granicama (100-120 mmHg), tako da nije ordinirana druga antihipertenzivna terapija.



Slika 4. Klasifikacija disekcije aorte

Zaključak

Bez lečenja ishod disekcije aorte je po pravilu fatalan. Bolesnik sa sumnjom na disekciju aorte mora biti smešten u jedinicu intenzivne nege zbog kontinuiranog praćenja vrednosti krvnog pritiska i centralnog venskog pritiska, srčanog ritma i diureze. Potrebno je što ranije uraditi MSCT aorte i ehokardiografski pregled srca.

Posle stabilizacije stanja potrebno je uraditi aortografiju, radi planiranja hiruškog zahvata. Disekcija aorte tipa I i II po De Bakeyu predstavlja indikaciju za hitan hiruški zahvat, dok tip III disekcije može biti medikamentozno tretiran i elektivno operisan.¹³ Operativni rizik je visok i mortalitet iznosi 10-30%.

Literatura

1. Ankel F. Aortic dissection. In: Marx JA, ed. Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice. 7th ed. Philadelphia, Pa: Mosby Elsevier;2009:chap 83. .
2. Isselbacher EM et al: Diseases of the aorta, in Heart Disease, 6th ed, E Braunwald (ed). Philadelphia, Saunders, 2001
3. Creager MA et al: Aneurismal disease of the aorta and its branches, in Vascular Medicine, J Loscalzo et al (eds). Boston, Little, Brown, 1996 pp 907- 925.
4. Bruno Chiappini al et: Early and late outcomes of acute type A aortic dissection: analysis of risk factors in 487 consecutive patients Eur Heart J (January 2005) 26(2): 180-186 first published online December 7, 2004. doi:10.1093/eurheartj/ehi024

5. Mimoun L, Detaint D, Hamroun D, Arnoult F, Delorme G, Gautier M, et al. Dissection in Marfan syndrome: the importance of the descending aorta. *Eur Heart J*. Feb 2011;32(4):443-9.
6. Hashimoto H: Takayasu s arteritis and giant cell (temporal or cranial) arteritis. *Intern Med* 39: 4, 2000
7. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (Nov 2006). "Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome". *Fertil Steril*. 86 (5 Suppl): S127-8
8. Sutsch G et al: Predictability of aortic dissection as a function of aortic diameter *Eur Heart J* (1991) 12(8): 1247-125
9. Poonyagariyagorn H, Hook M, Bhatt DL. Cardiovascular emergencies. In: *Cleveland Clinic: Current Clinical Medicine* 2009. 1st ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier;2008:chap 14.
10. Von Kodolitsch Y, Nienaber C, Dieckmann C, Schwartz A, Hofmann T, Brekenfeld C, Nicolas V, Berger J, Meinertz T (2004). "Chest radiography for the diagnosis of acute aortic syndrome". *Am J Med* 116 (2): 73-7.
11. Erbel R. et al: Echocardiography in diagnosis of aortic dissection, Mar 04 1989 *The Lancet* vol. 333 No 8636 pp 457- 461
12. Rogelio M. Et al: Diagnosis of dissecting aortic aneurism by computed tomography, Jan 31 1981, *The Lancet* Vol. 317 No 8214 pp 238- 241
13. [Guideline] Mammen L, Yucel EK, Khan A, Atalay MK, Haramati LB, Ho VB, et al. Acute chest pain--suspected aortic dissection. [online publication]. Reston (VA): American College of Radiology (ACR). 2008.

UMIRANJE OD RAKA ŽELUCA NA TERITORIJI NIŠAVSKOG OKRUGA

Mirko Ilić¹, N. Rančić², K. Lazarević¹, Z. Deljanin², A. Stanojković³

¹ Centar za kontrolu i prevenciju bolesti, Institut za javno zdravlje Niš, ² Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet Niš, ³ Hirurško odeljenje, Zdravstveni centar „Milentije Popović“ Surdulica

SAŽETAK

Uvod: Rak želuca predstavlja drugi uzrok umiranja od svih malignih bolesti stanovništva u svetu.

Cilj rada bio je sagledavanje osnovnih deskriptivno-epidemioloških karakteristika umrlog stanovništva od raka želuca u Nišavskom okrugu za period 1999-2008. godina

Materijal i metod rada: Kao izvor podataka korišćeni su podaci populacionog registra za rak, CanReg4 za teritoriju Nišavskog i Topličkog okruga. Stope su računane na 100.000 stanovnika na osnovu popisa iz 2002. godine i nisu standardizovane. Izračunavan je linearni trend.

Rezultati rada: U posmatranom periodu od raka želuca umrla su 744 pacijenta (473 muškarca i 271 žena). Prosečna nestandardizovana stopa mortaliteta od raka želuca iznosila je 19,5/100 000 stanovnika Nišavskog okruga. U posmatranom periodu registrovano je u proseku 1,7 puta više umrlih muškaraca nego žena. Najviše prosečne stope mortaliteta kod muškaraca zabeležene su u opštinama Merošina i Gadžin Han (36,7 vs 36,1) a najniža u opštini Svrljig 19,7/100.000 muškaraca. Najviše prosečne stope mortaliteta kod žena zabeležene su u opštinama Gadžin Han i Ražanj (21,1 vs 20,7) a najniža u gradu Nišu 13,4/100.000 žena. Trend nestandardizovanih stopa mortaliteta u posmatranom desetogodišnjem periodu pokazuje blagi porast, i to kod oba pola.

Zaključak: Blagi porast stopa mortaliteta ukazuje na neophodnost primene mera primarne i sekundarne prevencije.

Ključne reči: epidemiologija, rak, želuca, mortalitet

Uvod

Rak želuca predstavlja drugi uzrok umiranja od svih malignih bolesti stanovništva u svetu.^{1,2} Jedan je od najčešćih tumora digestivnog trakta.³ Svake godine u svetu od ovog malignoma umre preko 650.000 obolelih.^{4,5,6}

Tridesetih godina XX veka rak želuca bio je najčešći uzrok umiranja u SAD i Evropi.^{7,8} Šezdesetih godina XX veka došlo je do značajnog

SUMMARY

Introduction: Gastric cancer is the second cause of cancer related mortality worldwide.

The objective of the paper was to evaluate mortality from the gastric cancer in Nishava District in the period 1999-2008.

Material and method: Data source Population Based on Cancer Register of Serbia-CanReg4, for the territory of Nisava and Toplica districts, were used as a source of data. Crude mortality rates were calculated per 100.000 inhabitants. Data about population were obtained from the Census IN 2002. Trend lines were calculated, too.

Results: A total number of registered died persons with gastric cancer was 744 (473 men and 271 women). The average annual non-standardized mortality rate was 19,5/100.000. On average, it was registered 1,7 more dead men with gastric cancer than women in the observed period. The highest mortality rates in men were noticed in the municipalities OF Merosina and Gadzin Han (36,7 vs 36,1) and the lowest one in the municipality OF Svrljig 19,7/100.000. The highest average annual mortality rates in women were observed in the municipalities OF Gadzin Han and Ražanj (21,1 vs 20,7), and the lowest in the city of Nis 13,4/100.000. Mortality trend of gastric cancer is increasing in both men and women.

Conclusion: A Steady increase of mortality trend has shown the importance of urgent use of primary and secondary preventive measures.

Key words: epidemiology, gastric cancer, mortality, trend

opadanja stope mortaliteta od raka želuca i to prvo u najrazvijenijim zemljama sveta: Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), Kanadi, Australiji, Novom Zelandu, razvijenim zemljama Evrope i Japanu.^{9,10}

Rak želuca se najčešće otkriva u odmaklim stadijumima kada su mogućnosti lečenja vrlo ograničene.^{4,11,12}

U zemljama zapadne Evrope i Severne Amerike i do 90% pacijenata prilikom prvog postavljanja dijagnoze ima uznapredovali oblik raka želuca i tada su obično prisutni teži simptomi kao

Adresa autora: Mirko Ilić, Institut za javno zdravlje Niš, Centar za kontrolu i prevenciju bolesti, ul. Bul.dr Zorana Đinđića 50, 18000 Niš, tel. 018/4204-021, tel/fax: 018/4225-974, mob.tel. 064/8636-852, E-mail: mirkoilic@medianis.net

što su: bol u predelu želuca, povraćanje krvi i veliki gubitak na težini.^{8,9,10} U ovakvim slučajevima sam tok lečenja je vrlo komplikovan i u potpunosti neizvestan. Čak i kada se pacijenti podvrgnu hirurškom lečenju često ne žive dugo i umiru zbog različitih komplikacija.¹³

Od raka želuca najčešće umiru pacijenti iz starijih uzrasnih grupa, najčešće posle 65-te godine života.⁷

Cilj rada

Cilj rada bio je sagledavanje osnovnih deskriptivno-epidemioloških karakteristika umrlog stanovništva od raka želuca (C160-C169) u Nišavskom okrugu za period 1999-2008. godina.

Analizirane su osnovne epidemiološke karakteristike umrlih od raka želuca: godišnja distribucija, opština stanovanja, pol, uzrast, lokalizacija na želucu i patohistološka diferencijacija.

Materijal i metod rada

Kao izvor podataka korišćeni su:

- Podaci populacionog registra za rak, softverski paket CanReg4 za teritoriju Nišavskog i Topličkog okruga.
- Zvanične publikacije Republičkog Instituta za javno zdravlje Srbije o incidenciji i mortalitetu od raka u centralnoj Srbiji za period 1999-2008. godina.¹⁴

Primenjen je deskriptivni epidemiološki metod.

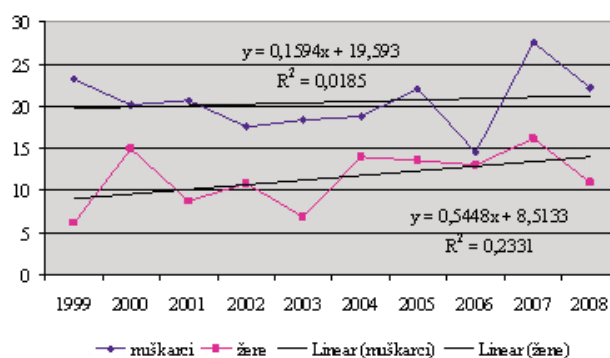
Izračunavane su stope na 100.000 stanovnika na osnovu popisa iz 2002. godine i nisu standardizovane. Izračunavan je linearni trend.

Rezultati rada

U periodu od 1999. do 2008. godine ukupno su registrovane 744 osobe koje su umrle od raka na želucu (473 muškarca i 271 žena). Prosečna nestandardizovana stopa mortaliteta od raka želuca kod oba pola iznosila je 19,5/100.000 stanovnika Nišavskog okruga. Prosečna godišnja nestandardizovana stopa mortaliteta od raka želuca kod muškaraca iznosila je 25,2/100.000 muškaraca, a kod žena 13,9/100.000 žena.

Najviše nestandardizovane stope mortaliteta kod oba pola zabeležene su 2007. godine i iznosile su 27,5 vs 16,2 na 100.000 muškaraca vs žena Nišavskog okruga. Najniža nestandardizovana stopa mortaliteta kod muškaraca zabeležena je 2006. godine i iznosila je 14,5, a kod žena 1999. i 2003. godine (6,1 vs 6,9).

Na grafikonu 1 prikazana je godišnja distribucija umrlih pacijenata od raka želuca kod oba pola na teritoriji Nišavskog okruga za period od 1999. do 2008. godine sa linearnim trendom kretanja.



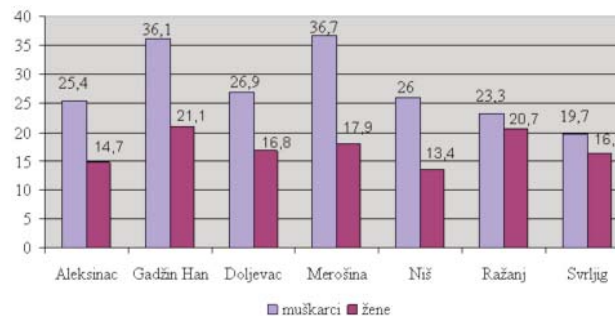
Grafikon 1.

Trend umiranja od raka želuca kod oba pola za period 1999-2008. je u blagom porastu.

Krivulja kretanja stope mortaliteta za naznačeni period je talasasta.

U posmatranom desetogodišnjem periodu registrovano je u proseku 1,8 puta više umrlih muškaraca nego žena.

Na grafikonu 2 prikazana je distribucija umrlih pacijenata od raka želuca prema opštini stanovanja.

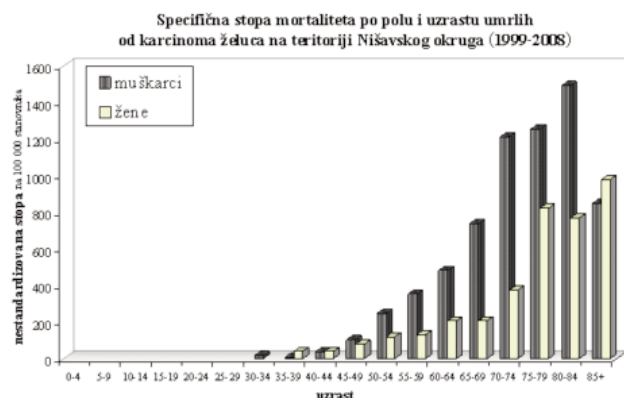


Grafikon 2.

Najviše prosečne stope mortaliteta kod muškaraca zabeležene su u opštinama Merošina i Gadžin Han (36,7 vs 36,1) a najniža u opštini

Svrlijig 19,7/100.000 muškaraca. Najviše prosečne stope mortaliteta kod žena zabeležene su u opštinama Gadžin Han i Ražanj (21,1 vs 20,7) a najniža u gradu Nišu 13,4/100.000 žena.

Na grafikonu 3 prikazana je distribucija umrlih pacijenata od raka želuca prema polu i uzrastu na teritoriji Nišavskog okruga u periodu 1999-2008. godina



Grafikon 3.

Najviša uzrasno specifična stopa mortaliteta kod muškaraca u navedenom periodu beleži se u dobnoj grupi 80-84 i iznosi 1493,17, a najniža u dobnoj grupi 35-39 i iznosi 8,3. Najviša uzrasno specifična stopa kod žena za isti period registruje se u dobnoj grupi preko 85 godina i iznosi 979,02, a najniže u dobnoj grupi 35-39 i 40-44 (40,56 vs 39,8).

Prosečna starost umrlih muškaraca bila je 67,5±9,9 godina (34-90), a žena 68,9 ±11,6 (35-90).

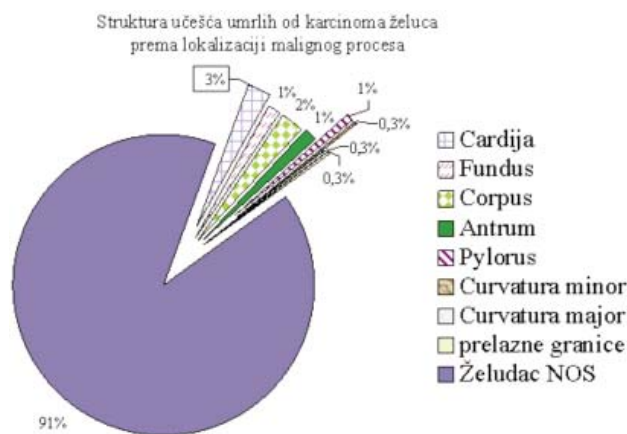
Na grafikonu 4 prikazana je:



Grafikon 4.

Prema prikazanim podacima stariji od 65 godina umirali su od raka želuca dvostruko više nego mlađi od 65 godina (68% vs 32%).

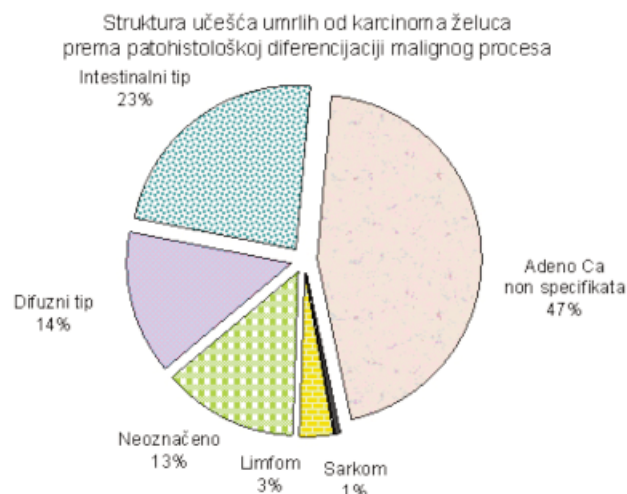
Na grafikonu 5 prikazana je:



Grafikon 5.

Najveći broj umrlih pacijenata 91% nema tačno definisanu lokalizaciju malignog procesa na želucu, a najučestalija lokalizacija malignog procesa je kardija, sa učešćem u umiranju od 8%.

Na grafikonu 6 prikazana je:



Grafikon 6.

Patohistološkom diferencijacijom kod 84% pacijenata je utvrđen adenokarcinom.

Diskusija

Učešće u umiranju od raka želuca na teritoriji Nišavskog okruga period 1999-2008. od 7% kod muškaraca je veće u odnosu na podatke iz Centralne Srbije. Kod žena je učešće od 4% na približno istom nivou kao i u Centralnoj Srbiji. Prema publikovanim podacima Instituta za javno zdravlje Srbije, u 2008. godini u Centralnoj Srbiji rak želuca kao uzrok umiranja kod muškaraca, bio je na 4. mestu sa učešćem u stru-

kturi umiranja od svih malignih bolesti sa 6,2%, a kod žena na 6. mestu, sa učešćem od 4,9%.

Prosečna nestandardizovana stopa mortaliteta od raka želuca kod muškaraca u Nišavskom okrugu za navedeni period iznosila je 25,2 a standardizovana stopa 10,6. Obe stope mortaliteta su bile više od prosečnih stope mortaliteta u Srbiji (19,4 vs 9,8). Prosečna nestandardizovana stopa mortaliteta od raka želuca kod žena u Nišavskom okrugu iznosila je 13,9 i bila je viša od nestandardizovane stope mortaliteta za Centralnu Srbiju 10,3 u 2008. godini. Standardizovane stope mortaliteta od raka želuca za teritoriju Nišavskog okruga i Centralnu Srbiju kod žena su bile na istom nivou (4,4 vs 4,4).¹⁴

U svetu, učešće u umiranju od ove maligne neoplazme, u odnosu na tumore drugih lokalizacija je oko 10 % kod oba pola i to kod muškaraca sa učešćem od 11% rak želuca se nalazi na 2. mestu u strukturi umiranja od malignih bolesti, a kod žena sa učešćem od 8,2% je na 4. mestu.¹⁶ U Evropi umiranje kod muškaraca od raka želuca, u odnosu na tumore drugih lokalizacija, je na 5. mestu, a kod žena na 6. mestu.¹⁷

Stope mortaliteta od raka želuca na teritoriji Nišavskog okruga kod muškaraca bile su 1,8 puta više od stope mortaliteta kod žena (25,2 vs 13,9). U Centralnoj Srbiji takođe su muškarci obolevali 1,8 puta češće od žena (19,4 vs 10,3).¹⁴ U Vojvodini je taj odnos 1,7:1 u korist muškaraca.¹⁸ U Evropi muškarci obolevaju 1,5 puta češće od žena.¹⁷ U svetu stope mortaliteta kod muškaraca mogu da budu i do 2,5 puta više od stope mortaliteta kod žena.¹⁹

Sredinom prošlog veka rak želuca je zauzimao vrlo visoko 2. mesto u umiranju od malignih tumora kod muškaraca i 4. mesto kod žena.³ U većini razvijenih zemalja rak želuca sada zauzima 5. mesto po umiranju kod muškarca i 6. mesto kod žena. Tokom proteklog dvadesetpetogodišnjeg perioda (1987-2007) u Evropi zabeležen je pad stope mortaliteta kod muškaraca za 2,2 puta.¹⁷

Zahvaljujući širokoj upotrebi frižidera i zamrzivača u domaćinstvima, smanjenoj upotrebi

konzervirane hrane, a samim tim i smanjenjem bakterijske kontaminacije hrane i stvaranje kancerogenih materija (8,9) došlo je do pada stope mortaliteta od ovog malignoma.^{17,20-25}

Drugi faktori koji su doprineli opadanju stope obolevanja i umiranja od raka želuca su smanjivanje stope hronične infekcije sluznice želuca bakterijom *Helicobacter pylori* zahvaljujući poboljšanju lične i opšte higijene, upotrebi antibiotika u lečenju infekcije ovom bakterijom, kao i porastu broja zemalja u kojima se sprovodi skrining za rak želuca.^{26,27,28}

Povišene stope mortaliteta u opštinama. Meorošina, Gadži Han i Doljevac mogu se objasniti činjenicom da se u seoskim sredinama i dalje u velikoj meri pribegava konzerviranju hrane.³ Pored toga, treba napomenuti i infekcije, naročito *Helicobacter pylori* kao i lošu dijagnostiku i otkrivanje malignog procesa u odmakloj fazi bolesti.

Distribucija umrlih pacijenata od raka želuca prema uzrastu na teritoriji Nišavskog okruga beleži najviše stope mortaliteta kod osoba nakon 75-te godine života i to kod oba pola. Prema podacima iz literature takođe se zapaža da najveći broj pacijenata oboleva u sedmoj deceniji života.^{8,18,19}

Glavne lokalizacije malignog procesa su kardija (proksimalni deo) i pilorus (distalni deo). U našem radu kardija i telo želuca. Iz već pomenutih razloga u novije vreme zabeleženo je opadanje u obolevanju u distalnom delu želuca a povećava se obolevanje u proksimalnom delu želuca.^{3,9,19,22,30}

Rana dijagnoza raka želuca se teško postavlja, zato što su prvi simptomi, na primer dispepsija, nespecifični i prisutni su samo kod oko 50% obolelih.⁷⁻⁹

Najveće učešće u patohistološkoj diferencijaciji umrlih od karcinoma želuca ima adenokarcinom. Nepotpunim podacima iz DEM-2 obrasca i potvrda o smrti, u ovom radu, kod većine umrlih nije precizno naznačeno o kom tipu adenokarcinoma je reč. Prema dostupnim podacima iz literature, kod najvećeg broja umrlih pacije-

nata u svetu dijagnostikovana je intestinalni tip adenokarcinoma,^{22,31,32} ali se u nekim radovima kao vodeći patohistološki tip pominje difuzni adenokarcinom.³

Petogodišnje preživljavanje od raka želuca u evropskim zemljama kreće se od 10% do 27%.^{11,12} Najbolje rezultate u petogodišnjem preživljavanju imaju u Japanu 52%.¹⁵ U Severnoj Americi preživljavanje se kreće od 21% do 40%.³ Nisko preživljavanje oko 6% beležimo u zemljama subsaharske Afrike.^{11,12}

Trend mortaliteta kod nas je u blagom porastu, dok je u razvijenim zemljama sveta i Evrope u permanentnom padu.^{6,23,33,34}

Zaključak

Blagi porast trenda mortaliteta u posmatranom periodu ukazuje na neophodnost primene mera primarne i sekundarne prevencije.

U budućnosti mere primarne prevencije treba usmeriti pre svega ka osobama kod kojih postoji povećani rizik obolevanja od ovog malignoma (osobe starije od 65-te godine života, lošijeg socio-ekonomskog statusa, osobe sa krvnom grupom A i dr.).

Kod pomenutih kategorija stanovništva treba razmišljati o uvođenju skrininga jer otkrivanje bolesti u najranijem stadijumu bolesti ima daleko bolju prognozu.

Literatura

- Lazarevic K, Nagorni A, Rančić N, Milutinović S, Stošić Lj, Ilijev I. Dietary factors and gastric cancer risk: hospital-based case control study. *Journal of BUON* 2010; 15:89-93.
- Šipetić S, Vlajinac K, Ratkov I, Marinković MJ. Umiranje od raka želuca u beogradskoj populaciji u periodu od 1990. do 2002. godine. *Vojnosanitetski pregled* 2005;62(9):655-60.
- Crew KD, Neugut IA. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12(3):354-62.
- Steward BW, Kleihues P. *World Cancer Report 2003*. IARC Press: Lyon
- Forman D, Burley VJ. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2006;20(4):633-49
- Muñoz N, Franceschi S. Epidemiology of gastric cancer and perspectives for prevention. *Salud Publica Mex* 1997;39(4):318-30
- Šipetić S, Kundaković-Tomić S, Vlajinac H, Maksimović N, Knežević A, Kisić D. Epidemiološke karakteristike raka želuca. *Med Pregl* 2005;LVIII(5-&):265-70.
- McGrath-CS, Eber M, Röcken C. Gastric adenocarcinoma: epidemiology, pathology and pathogenesis. *Cancer Therapy* 2007;5:877-94.
- Dolan K, Sutton R, Walker SJ, Morris AJ, Campbell F, Williams EM. New classification of oesophageal and gastric carcinomas derived from changing patterns in epidemiology. *Br. J cancer* 1999;80:834-44.
- Garcia M, Jemal A, Ward EM, Center MM, Hao Y, Siegel RL, et al. *Global Cancer Facts & Figures 2007*. American Cancer Society. Available at http://www.cancer.org/downloads/STT/Global_Facts_and_Figures_2007_rev2.pdf
- Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2001. The global picture. *Eur J Cancer* 2001;37 Suppl 8:S4-S66.
- Parkin DM. International variation. *Oncogene* 2004;23:6329-40.
- Pourhoseingoli MA, Moghimi-Dehkordi B, Safaee A, Hajizadeh E, Solhpour A, Zali MR. Prognostic factors in gastric cancer using long-normal censored regression model. *Indian J Med res.* 2009;129(3):262-67.
- Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji 2008. Institut za javno zdravlje Srbije "Milan Jovanović -Batut", Beograd 2010
- Khan IM, Baqi TM, Bukhari M, Hasami IR. Gastric Carcinoma: 5 Years Survival after Gastric Surgery. *JPMA* 2005;55(4):158-60.
- GLOBOCAN 2008. www.globocan.iarc.fr
- European cancer mortality predictions for the year 2011. *Annals of Oncology* 2011;22(4):947-56.
- Mikov M, Burany B, Zdravković S. Epidemiological characteristic of gastric cancer in Vojvodina. *European Journal of Epidemiology* 1997;13(5):523-75.
- Roder DM. The epidemiology of gastric cancer. *Gastric cancer* 2002;5(Suppl 1):5-11.
- Malvezzi M, Bonifazi M, Bertuccio P et al. An age-period-cohort analysis of gastric cancer mortality from 1950 to 2007 in Europe. *Ann Epidemiol* 2010; 20: 898-905.
- Amiri M, Janssen F, Kunst AE. The decline in stomach cancer mortality: exploration of future trends in seven European countries. *Eur J Epidemiol* 2011;26: 23-28.
- Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol.* 2003;56(1):1-9.
- Levi F, Lucchini F, Gonzalez JR, Fernandez E, Negri E, La Vecchia C. Monitoring falls in gastric cancer mortality in Europe. *Ann Oncol.* 2004;15(2):338-45.
- Ngoan LT, Mizoue T, Fujino Y, Tokui N, Yokshimura T. Dietary factors and stomach cancer mortality. *British Journal of Cancer* 2002;87:37-42.
- Joossens JV, Hill MJ, Elliott P, Stamler R, Lesaffre E, Dyer A, Nichols R, Kesteloot H et al. Dietary Salt, Nitrate and Stomach Cancer Mortality in 24 Countries. *International J of Epidemiology* 1996;25(3):494-504.
- Torres J, Perez-Perez G, Goodman KJ, Atheron JC, Gold BD, Harris PR et al. A comprehensive review of the natural history of *Helicobacter pylori* infection in children. *Arch Med Res* 2000;31:431-469.

27. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-9.
28. Shimoyama T, Fukuda S, Tanaka M, Mikami T, Saito Y, Munakata A. High Prevalence of the CagA-positive Helicobacter pylori Strains in Japanese Asymptomatic Patients and Gastric Cancer Patients. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1997;32(5):465-68.
29. Tian J, Chen ZC, Wu B, Meng X. Comparison of quality of life between urban and rural gastric cancer patients and analysis of influencing factors. *World J Gastroenterol* 2004;10(20):2940-3.
30. Fuchs C, Mayer R. Gastric carcinoma. *The new England Journal of Medicine* 1995;333(1):32-41.
31. Correa P, Piazuelo MB, Camargo MC. The future of gastric cancer prevention. *Gastric Cancer* 2004;7:9-16.
32. Chow WH, Blot WJ, Vaughan TL, Risch HA, Gammon MD, Stanford JL, et al. Body mass index and risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *Journal of the National Cancer Institute* 1998;90:150-5.
33. Coleman MP, Estève J, Damiecki P, Arslan A, Renard H. Trends in cancer incidence and mortality. *IARC Sci Publ.* 1993;121:1-806.
34. You WC, Li JY, Zhang L, Jin ML, Chang YS, Ma JL, et al. Etiology and prevention of gastric cancer: a population study in a high risk area of China. *Chinese Journal of Digestive Diseases* 2005;6:149-54.

LIPIDNI PROFIL PRE I POSLE SUPSTITUCIONE TERAPIJE KOD PACIJENATA SA HIPOTIREOZOM – PROSPEKTIVNA STUDIJA

Goran Cvetanović, M. Živković, S. Stojanović

Kabinet za nuklearnu medicinu, Služba interne medicine, Opšta bolnica Leskovac

SAŽETAK

Poremećaji koncentracija lipidnih frakcija u krvi (ukupni holesterol, LDL i HDL holesterol i trigliceridi) skoro su uvek prisutni u pacijenata obolelih od hipotireoze. U studiji je dat prospektivni prikaz pacijenata lečenih od hipotireoze u Kabinetu za nuklearnu medicinu Opšte bolnice u Leskovcu, u periodu od 2009. do 2011. godine. Obuhvaćeni su pacijenti koji nisu ranije bolovali od štitaste žlezde, akutnih i hroničnih netireoidnih bolesti. Dijagnoza je postavljena anamnestički, kliničkim pregledom i laboratorijskim nalazima hormona i lipidnih parametara.

Studijom je obuhvaćeno 68 pacijenata kojima su određivane serumske koncentracije FT4, FT3, TSH, ukupnog holesterola, LDL i HDL holesterola i triglicerida. Kontrolnu grupu činilo je 20 pacijenata. Analize su određivane pre započinjanja supstitucione terapije levotiroksina i šest meseci posle. Dobijeni su sledeći rezultati: pre terapije tireoidni hormoni su bili sniženi a TSH povišen, da bi se normalizovali šest meseci po uvođenju terapije, sa statističkom značajnošću $p < 0,001$. Koncentracije lipidnih frakcija pre terapije bile su: ukupni holesterol, LDL holesterol i trigliceridi su povišeni a HDL holesterol snižen, dok se šest meseci posle terapije normalizuju, uz statističku značajnost $p < 0,01$.

Hipotireozu skoro uvek prati sekundarna dislipidemija. Uz adekvatnu supstitucionu terapiju tireoidnim hormonima, koncentracije lipidnih parametara se normalizuju, što može biti od uticaja na incidencu oboljevanja od kardiovaskularnih bolesti.

Ključne reči: hipotireoza, lipidni profil, supstitucionna terapija.

SUMMARY

Uvod

Hipotireoidizam je sindrom hipometabolizma, sa nedovoljnom proizvodnjom, ili neadekvatnim dejstvom tireoidnih hormona.^{1,2}

Najčešći uzrok hipotireoidizma je hronični autoimuni tireoiditis, a ređi uzroci su: posle ablativne terapije, tranzitorni tiroiditisi, medikamentozni, izazvan jodom i drugi.^{3,4,5}

Hipotireoidizam najčešće se deli na: primarni, sekundarni, tercijarni i kvaternarni (rezisten-

Disorders of lipid fractions in the blood (total cholesterol, LDL and HDL cholesterol and triglycerides) are almost always present in patients with hypothyroidism. The study provides prospective view of patients treated for hypothyroidism in the office of nuclear medicine, General hospital Leskovac, from 2009 to 2011. The study included patients who have previously suffered from thyroid disease, acute and chronic non-thyroid illnesses diseases. The diagnosis was done through a history, clinical examination and laboratory findings of hormones and lipid parameters.

The study included 68 patients, which were determined in serum concentrations of FT4, FT3, TSH, total cholesterol, LDL and HDL cholesterol and triglycerides. The control group consisted of 20 patients. Analyses were determined before starting replacement therapy with levothyroxine-Na and six months later. Results were as follows: before treatment thyroid hormones were decreased and TSH elevated, they were normalized six months after the treatment, with statistical significance $p < 0.001$. The concentrations of lipid fractions before treatment were: total cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides and increased HDL cholesterol decreased, whereas six months after treatment they were normalized to the statistical significance $p < 0.01$.

Hypothyroidism is often accompanied by secondary dyslipidemia. With adequate therapy, thyroid hormones, the concentrations of lipid parameters are normalized, which may affect the incidence of diseases such as cardiovascular disease.

Keywords: hypothyroidism, lipid profile, replacement therapy.

cija na tireoidne hormone), što znači da podela zavisi od nivoa disregulacije u hipotalamo-hipofizno-tireoidnoj osi. Za postavljanje dijagnoze, pored kliničke slike, eho nalaza, potrebni su hormonski status i osnovne laboratorijske analize (lipidni profil).^{1,4,6}

Hipotireozu prate značajne promene lipidnog profila, ona dovodi do smanjenja periferne lipolize, do redukcije broja i aktivnosti LDL (lipoproteini niske gustine) receptora, smanjenja katabolizma LDL holesterola, smanjenja klirensa za LDL i VLDL (lipoproteini vrlo niske gustine) holesterol i do redukcije oksidacije masnih kise-

Adresa autora: Mr. sci med dr Goran Cvetanović, 16000 Leskovac, Đure Đakovića 65, E-mail: gcvetanovic@open.telekom.rs i cgoran@ptt.rs

lina u jetri. To za posledicu ima porast ukupnog holesterola i LDL holesterola. Trigliceridi pokazuju manje oscilacije, dok HDL(lipoproteini visoke gustine) holesterol prema literaturnim podacima može biti povišen, normalan ili smanjen.^{7,8,9}

Uz pravilnu i pravovremenu supstitucionu terapiju hipotireoidizma dolazi do poboljšanja kliničke slike, normalizacije hormonskog statusa i lipidnog profila.¹⁰

Cilj rada

Cilj rada je bio pratiti nivo tireoidnih hormona (FT4 i FT3), tireostimulišućeg hormona (TSH) i lipida pre i posle supstitucione terapije, kod pacijenata sa hipotireozom.

Metodologija

U ovoj studiji izvršeno je prospektivno ispitivanje pacijenata lečenih od hipotireoze u Kabinetu za nuklearnu medicinu, Službe interne medicine Opšte bolnice u Leskovcu, od 2009. do 2011. godine.

Svi ispitani pacijenti su sa područja Jablaničkog okruga, u kome ne postoji jodni deficit u ishrani i nisu imali predhodno dijagnostikovanu morfofunkcionalnu tireoidnu disfunkciju.

Hipotireoza je dijagnostikovana na osnovu anamneze, kliničkog pregleda, ehotomografskog pregleda i laboratorijskih analiza hormona-FT4 (slobodni tiroksin), FT3 (slobodni trijodtironin) i TSH(tireostimulišući hormon) i standardnih hematoloških parametara- ukupni holesterol, LDL i HDL holesterol i trigliceridi.

Grupu ispitanika činilo je 56 žena starosti od 35 do 62 godine sa prosečnom starošću 52,38±9,72 godina i 12 muškaraca, starosti od 32 do 61 godinu,sa prosečnom starošću 47,12±7,76 godina. Obe podgrupe po polu i grupa u celini su homogene, sa koeficijentom varijacije 17,36 % (KV=SD/ aritmetička sredina). Nešto je veća starost ženske podgrupe ali bez statističke značajnosti, p=0,05. Prosečna starost u grupi je 49,75±8,64. Kontrolnu grupu je činilo 20 zdravih ispitanika.

Hipotireoidni pacijenti praćeni su pre i 6 meseci po uvođenju supstitucione terapije i postizanju eutireoidnog stanja.

Tireoidna funkcija je procenjivana merenjem hormona FT4, FT3 i TSH (hemiluminiscentnom metodom), ukupnog holesterola (enzimska metoda), HDL holesterola (direkna homogena metoda), LDL holesterola (preko formule ukupni holesterol-HDL-Tg/2,2) i triglicerida (enzimska metoda) standardnim laboratorijskim tj. hematološkim određivanjem.

Iz studije su isključeni pacijenti sa hroničnim i akutnim netireoidnim bolestima.

Korišćene su sledeće statističke metode: aritmetička sredina, mediana, standardna devijacija, varijansa, koeficijent varijacije, Z-vrednost, Studentov t-test i Personov test linearne korelacije.

Rezultati

Srednje vrednosti tireoidnih i tireostimulišućeg hormona pre i šest meseci posle uvođenja supstitucione terapije prikazane su u tabeli 1.

Tabela 1.

	Pre terapije	Posle terapije	Kontrola pre terapije
FT4(7,80- 14,30)pmol/l	4,62	10,84	11,26
FT3(3,80-6,00)pmol/l	3,18	4,62	4,85
TSH(0,40-3,50)mU/l	44,15	1,38	1,82

Nivoi tireoidnih hormona pre terapije bili su sniženi, a TSH povišen, dok se šest meseci posle uvođenja adekvatne terapije uočava normalizacija hormona, uz statističku značajnost (p<0,001).

Vrednosti lipidnih parametara pre i šest meseci posle supstitucione terapije prikazane su na tabeli 2 i grafikonu 1.

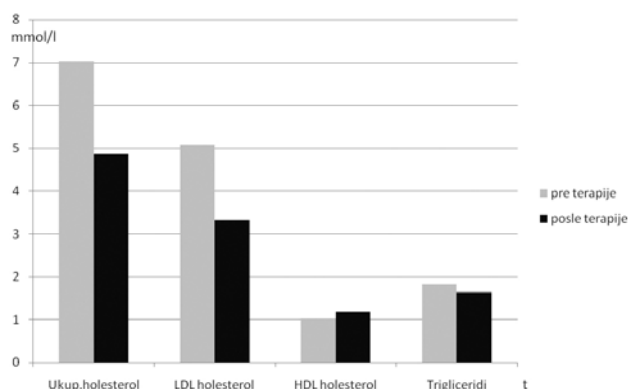
Nivo ukupnog i LDL holesterola pre terapije bio je povišen, uz normalizaciju na adekvatnu terapiju sa statističkom značajnošću p<0,001. Nivo HDL holesterola je snižen, uz normalizaciju na terapiju sa statističkom značajnošću

$p < 0,01$. Takođe, nivo triglicerida je normalizovan, sa statističkom značajnosti $p < 0,05$.

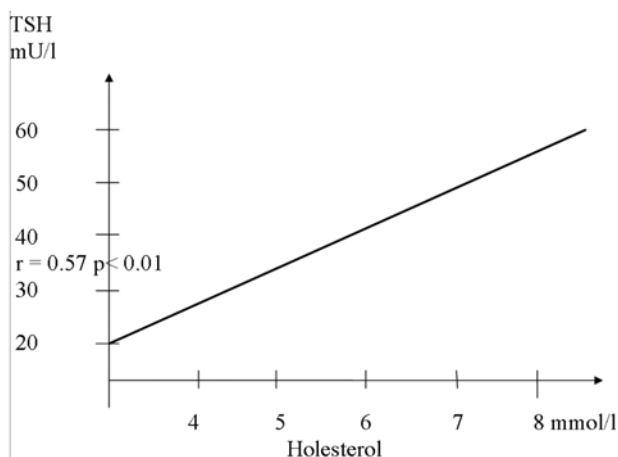
U svih obolelih određena je korelacija odnosa TSH i ukupnog holesterola, što je prikazano na grafikonu 2. Uočava se pozitivna korelacija, sa smanjenjem TSH smanjuje se i vrednost ukupnog holesterola.

Tabela 2.

	Pre terapije	Posle terapije	Značajnost
Ukup. holesterol	7,03 mmol/l	4,86 mmol/l	$p < 0,001$
LDL holesterol	5,07 mmol/l	3,32 mmol/l	$p < 0,001$
HDL holesterol	1,02 mmol/l	1,18 mmol/l	$p < 0,01$
Trigliceridi	1,83 mmol/l	1,63 mmol/l	$p < 0,05$



Grafikon 1. Koncentracije lipidnih parametara pre i posle terapije



Grafikon 2. Korelacija koncentracija TSH i ukupnog holesterola

Na tabeli 3 prikazan je efekat terapije hipotireoidizma na odnose i ukupni holesterol/HDL i LDL/HDL.

Tabela 3.

	Pre terapije	Posle terapije	Značajnost
Ukupni holesterol/HDL	6,8	4,9	$p < 0,01$
LDL/HDL	4,1	2,8	$p < 0,01$

Uočava se redukcija odnosa ukupni holesterol/HDL i LDL/HDL.

Diskusija

Hipotireozu uvek prati sekundarna dislipidemija.¹ Povezanost hipotireoze, lipida, ateroskleroze i incidence oboljevanja od kardiovaskularnih bolesti je dokazana u mnogim studijama. Hipotireozu skoro uvek prate povećane koncentracije ukupnog holesterola, LDL holesterola i u manjem stepenu triglicerida.^{5,6}

Glavne lipidne frakcije u krvi predstavljaju holesterol, trigliceridi, fosfolipidi i slobodne masne kiseline. Lipidi su najvećim delom nerastvorljivi u vodi i zbog toga se u plazmi nalaze u obliku stabilnih koloidnih kompleksa s belančevinama, koji se nazivaju lipoproteini.

Izdvajaju se sledeće vrste: hilomikroni, lipoproteini vrlo niske gustine (VLDL), lipoproteini niske gustine (LDL), lipoproteini velike gustine (HDL) i lipoproteini vrlo visoke gustine (VHDL).^{7,8}

U hipotireozu je smanjena aktivnost HMG-CoA (hidroksimetil-glutaril-koenzim A) reduktaze, enzima koji započinje biosintezu holesterola, povećana je koncentracija ukupnog holesterola zbog povećanih LDL i HDL holesterola, koji su posledica smanjene aktivnosti LDL-receptora i smanjenog katabolizma LDL. Kod hipotireoze je povećan broj LDL-čestica, njihova oksidabilnost, što ih čini aterogenijim, promenjena je aktivnost lipoproteinske i jetrene lipaze.^{3,5,11,12}

Promene koncentracija HDL holesterola različite su kod različitih autora od smanjenih, normalnih do povećanih.^{1,5,13,20}

U našoj studiji su bile snižene. U hipotireoidizmu je redukovana aktivnost hepatične lipaze,

jer je ovaj enzim uključen u konverziju HDL2 u HDL3.^{1,5}

U hipotireozi smanjena je aktivnost lipoproteinske lipaze, što dovodi do smanjenog klirensa triglicerida i njihovog porasta.⁵

U našoj studiji našli smo niže vrednosti FT4 i FT3, a visoke TSH pre terapije, koje se normalizuju posle šest meseci od uključenja terapije, tj. pacijenti su bar tri meseca bili na punoj supstitucionoj terapiji, jer je lek postepeno uključivan u terapiju. Vrednosti hormona, pre i posle terapije, i u odnosu na kontrolnu grupu pokazuju statističku značajnost ($p < 0,001$).

Rađena je i korelacija nivoa hormona sa vrednostima lipidnih frakcija u krvi u funkciji vremena, u toku šest meseci, diskontinuirano. Holesterol ukupni, LDL i trigliceridi su bili povećani, a HDL kolesterol snižen pre terapije, dok se u toku lečenja postepeno normalizuju, uz statističku značajnost ($p < 0,01$).

Upoređivali smo pre i posle terapije odnose ukupni kolesterol / HDL kolesterol i LDL/HDL kolesterol u hipotireozi. Uočili smo statistički značajni pad tog odnosa ($p < 0,01$). Opisani odnosi su dobri prediktori incidence oboljevanja od kardiovaskularnih bolesti, tj. imaju aterogeni potencijal.⁵

Naši rezultati su uglavnom u saglasnosti sa rezultatima većine studija koje su se bavile komparacijom hipotireoze i lipidnih partikula u krvi. U izveštaju klinike Mayo¹³ najčešći tipovi dislipidemije su hiperholesterolemija u 56% pacijenata, hiperholesterolemija sa hipertrigliceridemija u 34%, hipertrigliceridemijom u 1,5% i normalni nalazi u 8,5%.

U studiji Peterssona i saradnika 14 među 782 pacijenta sa kolesterolom većim od 7 mmol/l hipotireoidizam je dokazan kod 0,57% muškaraca i 1,13 % žena, a u studiji Diekman i saradnika,¹⁵ i Tsimihodimosa i saradnika¹⁶ kod pacijenata sa dislipidemijom otkrivena je hipotireoza u 2,8-4,2% pacijenata.

U studiji Danese i saradnika¹⁷ pokazano je pozitivno dejstvo terapije na lipide tireoidnim hormonima u 247 pacijenata sa hipotireozom. Nakon adekvatne supstitucione terapije TSH ≤ 2 mU/L redukcija holesterola je bila $-0,26$ mmol/l. Efekat je bio izraženiji što je vrednost holesterola bila veća, a supstituciona terapija adekvatnija. U našoj studiji uočen je veći pad holesterola.

Obično dislipidemija bude korigovana nakon 6 nedelja od primene levotiroksina, što je potvrđeno u studiji Diekmana i saradnika.¹⁸ U našoj studiji korekcija dislipidemije je uočena tek posle 3 meseca.

Ukoliko ne dođe do normalizacije lipida posle adekvatne supstitucione terapije, treba razmotriti dislipidemiju u sklopu neke druge bolesti udružene sa hipotireozom, što su pokazali u svojoj studiji de Castro i saradnici.¹⁹

Hiperlipoproteinemije se dele najčešće na primarne (prave, genetski uslovljene, porodične ili sporadične), sekundarne i mešovite.

U studiji Mijailovića i saradnika²⁰, dizajniranoj slično kao naša studija, dobijeni su slični rezultati. Uočen je statistički značajan pad ukupnog holesterola od 7,30 na 5,75 mmol/l i LDL-holesterola od 5,37 na 4,15 mmol/l, kao u našoj studiji.

Postignuto je smanjenje triglicerida sa 1,87 na 1,66 mmol/l, bez statističke značajnosti. Registrovali su pad HDL-holesterola od 1,05 na 1,00 mmol/l, što se razlikuje od naših rezultata, gde je dobiven porast od 1,02 na 1,18 mmol/l.

U prikazu Jelićeve²¹ koja se bavila temom hipotireoza i dislipidemija, analizirani su podaci iz literature i iz studija. Svi autori se slažu da hipotireozu prati dislipidemija.

Koji tip dislipidemije, koji od lipoproteina će biti i u kom obimu povećan, odnosno smanjen, zavisi od studije i autora.

Ova neslaganja su naročito kod HDL-holesterola i triglicerida, najverovatnije zbog različito dizajniranih studija.

U mnogim studijama, ispitivanje i analiza su prošireni na uticaj lipida na kardiovaskularne bolesti.

U studiji Pešičeve i saradnika²², ispitivani su kardiovaskularni faktori rizika kod bolesnika sa supkliničkom hipotireozom. Ispitali su 30 pacijenata sa hipotireozom, određivali lipidni profil i parametre, ukupni holesterol/HDL i LDL/HDL.

Zaključili su da bolesnici sa hipotireozom imaju viši indeks telesne mase, arterijski krvni pritisak, nivo ukupnog holesterola, triglicerida, kao i viši odnos ukupnog i HDL holesterola. To može povećati rizik od ubrzane ateroskleroze kod ovih bolesnika.

U studiji Novaković T²³ zaključuje da visoka koncentracija holesterola kod bolesnika sa nelečenom hipotireozom, koja duže traje, najčešći je uzrok koronarne bolesti. Dodatni faktori rizika su hipertenzija, gojaznost, pušenje.

Zaključak

Hipotireoza predstavlja jednu od važnijih bolesti štitaste žlezde.

Adekvatnom supstitucionom terapijom postiže se praktično izlečenje, s tim što je u većini slučajeva terapija doživotna. Uočena je značajna korelacija između loše lečene hipotireoze i lipidnih partikula.

Najveći uticaj ima na ukupni holesterol i LDL holesterol, a nešto manji na HDL holesterol i trigliceride.

Lipidne frakcije su jedan od glavnih faktora povećane incidence oboljevanja od kardiovaskularnih bolesti, tj. imaju veliki aterogeni potencijal.

Mnogi autori su u svojim istraživanjima usmerili pažnju u otkrivanju uzročno posledične veze na relaciji hipotireoza, lipidne frakcije, kardiovaskularne i druge bolesti.

Većina rezultata pokazuje da kod prave hipotireoze, posle postizanja eutireoidnog stanja adekvatnom supstitucionom terapijom, dolazi do normalizacije predhodno povišenih koncentracija lipidnih frakcija. Ukupni holesterol, LDL holesterol i trigliceridi su povišeni pre terapije, a normalizuju se posle terapije, dok su rezultati za HDL holesterol kontraverzni, mogu biti sniženi, normalni ili povišeni, zavisno od istraživača.

U našem radu dobili smo slične rezultate kao i većina istraživača. Pre terapije su ukupni holesterol, LDL holesterol i trigliceridi povišeni, dok je HDL holesterol snižen. Sve frakcije se normalizuju posle uvođenja adekvatne terapije, uz statističku značajnost ($p < 0,01$). Uočava se i statistički značajna redukcija rizika oboljevanja od kardiovaskularnih bolesti, tj. redukcija odnosa ukupni holesterol/HDL i LDL/HDL ($p < 0,001$).

Literatura

1. Trbojević B. Tiroidna žlezda. Čip štampa Beograd, Beograd, 1998.
2. Stefanović LJ, Borota R. Nuklearna medicina. Medicinski fakultet Novi Sad, 1992.
3. Stefanović S. Interma medicina. Medicinska knjiga Beograd-Zagreb, Beograd, 1986.
4. Lepšanović L, Kovač T. Endokrinologija. Savremena administracija, Beograd, 1996.
5. Harrison TR. Principi interne medicine, prvo hrvatsko izdanje. Placebo, Split, 2001.
6. Ilić S. Interna medicina. Prosveta, Nis, 2004.
7. Paunković N, Paunković J. Tireologija kroz poglavlja i vreme. Megatrend Beograd, Beograd, 2004.
8. Tadžer I. Specijalna patološka fiziologija. Medicinska knjiga Beograd-Zagreb, Beograd, 1985.
9. Trbojević B. Hipotireoza. Medicinski glasnik. Zlatibor, 2010;35.
10. Han R. Hipotireoza. Medicinski glasnik. Zlatibor, 2007;24.
11. Bogičević M, Ilić S. Nuklearna medicina. Studenski kulturni centar, Niš, 2007.
12. Popović-Brkić V. Hipotireoza. Acta clinica, Medicinski fakultet Beograd, Beograd, 2008.
13. O Braien T, Dineen SF, O'Brien PC. Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. Mayo Clin Proc 1993; 68:860-866.
14. Petersson U, Kjellstrom T. Thyroid function tests, serum lipids and gender interrelations in a middle-aged population. Scand J Prim Health Care 2001;19: 183-185.
15. Diekman T, Lansberg PJ, Kastelein JP. Prevalence and correction of hypothyroidism in a large cohort of pati-

- ens referred for dzslipidemia. Arch Intern Med 1995; 155: 1490- 1495.
16. Tsimihodimos V, Bairaktari E, Tzallas C, Miltiadus G, Liberopolos E, Elisaf M. The incidence of thyroid function abnormalities in patients attending an outpatient lipid clinic. Thyroid 1999;9:365-368.
 17. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure a quantitative review of the literature. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2993-3001.
 18. Diekman MJM, Angheliescu N, Konstadinidis T, Wiearsinga WM. Changes in plasma low-density lipoprotein (LDL)-and high-density lipoprotein cholesterol in hypo-and hyperthyroid patients are related to changes in free thyroxine, not to polymorphisms in LDL receptor or cholesterol ester transfer protein genes. J Clin Endocrinol 2000;85:1857-1862.
 19. de Castro AV, Bononi AP, Argon F. Clinical and laboratory evaluation of hyperlipemic and hypothyroid patients. Arq Brs Cardiol 2001; 76: 119-126.
 20. Mijailović V, Mijailović M, Stakić Ž. Tiroidni status i lipidni parametri. Medicinski glasnik. Zlatibor, 2000;1.
 21. Jelić S. Hipotireoza i dislipidemija. Medicinski glasnik. Zlatibor, 2007;12(21):11-16.
 22. Pešić M, Antić S, Kocić R, Radojković D, Radenković S. Kardiovaskularni faktori rizika kod bolesnika sa supklinikom hipotireozom. Vojnosanitetski pregled 2007; 64(11):749-752.
 23. Novaković T. Primarna hipotireoza i posledice na kardiovaskularnom sistemu. Praxis medica 2004;32(1-2):77-79.

ZNAČAJ EHOKARDIOGRAFIJE U DIJAGNOSTICI MIKSOMA DESNE PRETKOMORE - PRIKAZ BOLESNIKA

Gabrijela Stojković, D. Đokić, D. Jovanović, A. Stanković, G. Stoilković, S. Milutinović, D. Despotović

Odeljenje kardiologije Službe za internu medicinu sa dermatovenerologijom, Opšta bolnica Leskovac

SAŽETAK

Atrijalni miksom je najčešći primarni tumor srca, čini 30-50% svih primarnih tumora srca sa incidencijom od 0,5 na milion stanovnika. Najčešće su sporadični, oko 10% su porodični miksomi. Nasleđuju se autozomno, dominantno zbog čega se preporučuje rutinski skrining za prvostepene srodnike. Histopatološki benigni, kardijalni miksom može uzrokovati hroničnu sistemsku inflamaciju, embolizam i/ili intrakardijalnu opstrukciju. Dvodimenzionalna ehokardiografija je metoda izbora u dijagnozi miksoma srca. Četrdesetsedmogodišnja žena se obratila sa simptomima i znacima desnostrane srčane insuficijencije. Od pre 3 godine ima gušenje, zamor pri hodu i nesvestice. U fizičkom nalazu markantan je sistolni šum trikuspidne regurgitacije i periferni edemi. Na elektrokardiogramu: p-dekstrokardiale. Kompletan ehokardiografski pregled sa Kolor Dopplerom pokazuje uvećanu desnu pretkomoru sa prisutnim ovoidnim, mobilnim, pendularnim tumorom - miksomom desne pretkomore uz trikuspidnu regurgitaciju umerenog stepena. Pored postojeće dekongestivne terapije, bolesnica je hitno upućena na hiruršku resekciju tumora. U zaključku, atrijalni miksom je najčešći primarni tumor srca. Zbog nespecifičnih simptoma rana dijagnoza se teže postavlja. Dvodimenzionalna ehokardiografija je dijagnostička metoda izbora. Najčešće su atrijalni miksomi benigni i mogu se ukloniti hirurškom resekcijom.

Ključne reči: desna pretkomora, miksom, ehokardiografija.

Uvod

Atrijalni miksom je najčešći primarni tumor srca, češći u žena sa najčešćom lokalizacijom u levom atrijumu. Najčešće je sporadičan, oko 10% su porodični miksomi, nasleđuju se autozo-

SUMMARY

Mixoma, the most common type primary cardiac tumor, accounts for 30-50% of the heart. It has an annual incidence of 0,5 per million population. Most cases are sporadic. Approximately 10% are familial and are transmitted in an autosomal dominant mode, thus routines screening of first degree relatives of myxoma patients is recommended. Histopathologic benign, cardiac myxomas can cause chronic systemic inflammation, embolism and/or intracardiac obstructions. Two-dimensional echocardiography is the diagnostic procedure of choice. A 47-year-old female presented with symptoms and signs of right-sided heart failure. During prior 3 years with weakness, fatigue and syncope. Physical examination was remarkable only for a loud holosystolic murmur due to tricuspid regurgitation and peripheral edema. Electrocardiogram [ECG]: right atrium dilatation. Transthoracic Doppler echocardiography demonstrated enlargement right atrium, mass in the right atrium a typically pedunculated and oval, including mild tricuspid regurgitation. Parallel with included decongestive therapy, was sent to a prompt surgical resection of the tumor. In conclusion atrial myxomas are the most common primary heart tumors. Because of nonspecific symptoms, early diagnosis may be a difficult. Two-dimensional echocardiography is the diagnostic procedure of choice. Most atrial myxomas are benign and can be removed by surgical resection.

Key words: right atrial, myxoma, echocardiography

mno dominantno.^{1,2} Zato se preporučuje rutinski skrining za prvostepene srodnike.²

Miksom je mobilan, polipoidni, okrugao ili ovalan tumor, želatinozne strukture sa glatkom ili lobularnom površinom. Iako su atrijalni miksomi obično benigni, lokalni recidiv se javlja usled neadekvatne resekcije, intrakardijalne implantacije ili malignih promena u tumoru.

Adresa autora: Gabrijela Stojković, Opšta bolnica Leskovac, Odeljenje kardiologije, tel. 016/251-228, 064/2717937, E-mail: gabikardio@gmail.com

Tumorske embolizacije su odgovorne za ra-sejanje tumora na udaljenim mestima. Rizik re-cidiva je veći u porodičnom miksomu.³

Klinička prezentacija kardijalnog miksuma je nespecifična, zavisna je od veličine, lokalizacije i mobilnosti tumora. Najčešće se klinički pre-zentuje sa jednim od elemenata klasične trijade: kardijalna opstrukcija, tumorski embolizam (30-40% pacijenata), hronična sistemska inflamacija (temperatura, gubitak težine, artralgiya, Raynaud fenomen). U 50% bolesnika postoji hiperpro-dukcija interleukina-6.^{4,5}

Laboratorijski nalaz je nespecifičan sa nalaz-ima povišenih vrednosti sedimentacije, C-reak-tivnog proteina, gama globulina, interleukina-6, leukocita i pratećom anemijom. Iako je transe-zofagealna ehokardiografija osetljivija od transtorakalne ehokardiografije, transtorakalna eho-kardiografija je obično dovoljna za dijagnozu kardijalnog miksuma, prezentujući lokalizaciju, veličinu tumora ali i prisustvo peteljke i mobil-nost.^{6,7}

Doppler ehokardiografija može pokazati i he-modinamske posledice atrijalnog miksuma, na-lazi su konzistentni sa mitralnom stenozom ili regurgitacijom.

Nuklearna magnetna rezonanca (NMR) pru-ža korisne informacije o lokalizaciji, veličini, mobilnosti i mestu pripoja tumora, gde je ona superiornija od kompjuterizovane tomografije (CT).⁸

Evaluacija miksuma može se vršiti ambulant-no, ukoliko bolesnik nema embolijski moždani udar koji zahteva hospitalizaciju. Nema poz-natog farmalokoškog tretmana za atrijalni mik-som. Farmakološka terapija se koristi samo za terapiju komplikacija miksuma, kao što su srčana insuficijencija, aritmije i infekcija. Hiruška resekcija miksuma je tretman izbora, sa odlič-nom dugoročnom prognozom.^{9,10}

Prikaz bolesnika

Četrdesetsedmogodišnja žena je primljena na Odeljenje kardiologije zbog gušenja, izrazitog zamora, otoka potkolenica i nesvestica.

Od pre 3 godine ima gušenje, zamor pri hodu. Leči se od srčanog popuštanja. Pri pregledu bo-lesnica je bila dispnoična, sa testastim retroma-leolarnim otocima.

U fizičkom nalazu: na plućima normalan dis-ajni šum bez propratnih šušnjeva, srčana akcija ritmična, ubrzana, frekvencija 100/min., tonovi ti-ši, sistolni šum trikuspidne regurgitacije. Krvni pritisak iznosi 130/80 mmHg.

U laboratorijskom nalazu-blaga anemija, sed-imentacija 40/80, CRP 32. Elektrokardiogram pokazuje p-dekstrokardijale.

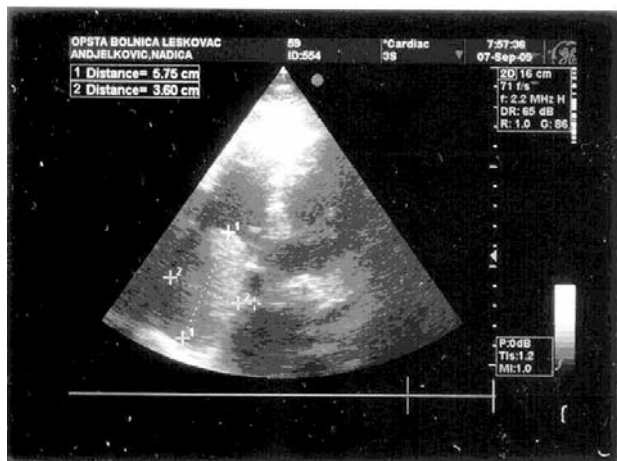
Radiografija srca i pluća pokazuje srčanu se-nku očuvane konfiguracije, normalnog kardioto-rakalnog indeksa i transparentnosti plućnih po-lja, sa gustom, grubom, krivolinijskom tumor-skom kalcifikacijom projektovanom u nivou de-sne pretkomore (slika 1).



Slika 1. Radiografski snimak srca i pluća-profil (lateral chest radiographs)

Ehokardiografski pregled je pokazao norma-lan dijametar leve komore sa očuvanom global-nom sistolnom i dijastolnom funkcijom, bez is-pada u segmentnoj kinetici zidova, sa ejakcio-nom frakcijom po Teicholcu od 68%.

Desna pretkomora je bila uvećana sa prisutnim mobilnim, ovoidnim tumorom na peteljci, koji je u potpunosti ispunjavao desnu pretkomoru – miksom. Trikuspidna regurgitacija je bila umerenog stepena (slika 2). Nakon ordinirane dekongestivne terapije, hitno je upućena na hiruršku resekciju miksoma.



Slika 2. Dvodimenzionalna ehokardiografija-uvećanje desne pretkomore, sa tipičnim ovoidnim tumorom na peteljci (echocardiography-enlargement right atrium, mass in the right atrium a typically pedunculated and oval)

Diskusija

Atrijalni miksom je najčešći primarni tumor srca. Čini 30-50% svih primarnih tumora srca, sa incidencom 0,5 na milion stanovnika.

Najčešće se javlja između 30-50 godine, 65% kardijalnih miksoma se javlja u žena, 75% je lokalizovano u levom, a 25% u desnom atrijumu.

Najčešće su sporadični, približno 10% su porodični miksomi, nasleđuju se autozomno dominantno, zbog čega se preporučuje rutinski-ehokardiografski skrining za prvostepene srodnike.² Desnostrani kardijalni miksom je benigni tumor koji imitira trikuspidnu stenozu, regurgitaciju, plućnu emboliju ili primarnu plućnu hipertenziju (ponovljene tumorske embolije plućne arterije dovode do razvoja hronične plućne hipertenzije). Klinička prezentacija je nespecifična i u njoj dominira neobjašnjiv zamor u naporu, znaci popuštanja desne komore.^{4,5}

Miksom levog atrijuma se klinički prezentuje kada dostigne masu od 70 grama, a desnog kada postigne dvostruko veću težinu, tako da je otežana rana dijagnoza miksoma desnog atrijuma.

Za dijagnozu miksoma desnog atrijuma u kliničkom nalazu presudni su auskultatorni znaci trikuspidne insuficijencije/stenoze, desnostranog srčanog popuštanja.¹²

Rani skrining-neinvazivni test za kardijalni miksom je transtorakalna ehokardiografija.^{6,7}

To je još uvek najkorisniji dijagnostički test za detekciju i rani skrining kardijalnog miksoma i pored gotovo 100% senzitivnosti transezofagealne ehokardiografije i sofisticiranih imiging tehnika: NMR-e i CT-a. Miksom leve pretkomore se mora razlikovati od tromba u levoj pretkomori.

Tromb je obično smešten u zadnjem delu atrijuma i slojevitog je izgleda, dok prisustvo peteljke i mobilnosti tumora ukazuju na atrijalni miksom.⁷

U ovim slučajevima CT pokazuje prednost, omogućavajući razlikovanje miksoma od intrakardijalnog tromba.

Osnovne karakteristike miksoma, koje ga razlikuju od tromba su: pored većeg dijametra, tipične lokalizacije i oblika, mobilnost tumora sa mogućnošću pojave njegovog prolapsa u komoru.⁸

Normalan EKG, kao i teleradiografija ne isključuju postojanje tumora. Laboratorijski blaga hemolitička anemija i porast markera inflamacije (sedimentacije i C-reaktivnog proteina) upućuju na mogućnost postojanja kardijalnog miksoma, ali njihov izostanak ne isključuje postojanje tumora.

Ehokardiografski pregled ostaje kao najkorisniji za detekciju miksoma, kao i praćenje postoperativnih recidiva tumora. Za sada nema efikasne farmakološke terapije miksoma. Ona je rezervisana samo za terapiju komplikacija: srčane insuficijencije, aritmija, infekcije.

Metoda izbora u terapiji kardijalnog mikso-
ma je hirurška resekcija tumora. Rani postoper-
ativni mortalitet iznosi 2,2% i dugoročna prog-
noza je dobra.¹¹

U seriji od 112 pacijenata, samo 4 smrtna slu-
čaja posle trogodišnjeg praćenja.¹⁰ Stopa recidi-
va je 1-5%. Recidiv posle 4 godine je retkost.
Stopa recidiva kod porodičnih mikso-
ma je znatno veća, 20%. Recidivi se pripisuju nepotpunoj
eksciziji tumora, rastu iz drugog fokusa ili intra-
kardialnoj implantaciji primarnog tumora.

Zaključak

Miksom je najčešći primarni benigni tumor
srca sa retkom malignom alteracijom i nespeci-
fičnom kliničkom prezentacijom, tako da je rana
dijagnoza od velikog značaja.

Transtorakalna ehokardiografija je danas naj-
korisniji dijagnostički metod, kao i metod skri-
ninga familijarnih mikso-
ma.

Literatura:

1. Kuon E, Kreplin M, Weiss W, et al: The challenge pre-
sented by right atrial myxoma. *Herz* 2004; 29:702.

2. Ekmektzoglou KA, Samelis GF, Xanthos T: Heart and
tumors: Location, metastasis, clinical manifestations,
diagnostic approaches and therapeutic considerations.
J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2008; 9:769.
3. Larsson S, Lepore V, Kennergren C. Atrial myxomas:
results of 25 years experience and review of the liter-
ature. *Surgery*. Jun 1989;105(6):695-8.33. Sydow K,
Willems S, Reichenspurner H, et al: Papillary fibro-
elastomas of the heart. *Thorac Cardiovasc Surg* 2008;
56:9.
4. Aggarwal SK, Barik R, Sarma TC, Iyer VR, Sai V,
Mishra J. Clinical presentation and investigation find-
ings in cardiac myxomas: new insights from the devel-
oping world. *Am Heart J*. Dec 2007;154(6):1102-7.
5. Grebenc ML, Rosado-de-Christenson ML, Green CE,
et al: Cardiac myxoma: Imaging features in 83
patients. *Radiographics* 2002; 22:673.
7. Meng Q, Lai H, Lima J, et al: Echocardiographic and
pathologic characteristics of primary cardiac tumors:
A study of 149 cases. *Int J Cardiol* 2002; 84:69.
8. Scheffel H, Baumueller S, Stolzmann P, Leschka S,
Plass A, Alkadhi H. Atrial myxomas and thrombi:
comparison of imaging features on CT. *AJR Am J
Roentgenol*. Mar 2009;192(3):639-45.
9. Pinede L, Duhaut P, Loire R. Clinical presentation of
left atrial cardiac myxoma. A series of 112 consecutive
cases. *Medicine (Baltimore)*. May 2001;80(3):159-72.
10. Owers CE, Vaughan P, Braidley PC, Wilkinson GA,
Locke TJ, Cooper GJ, et al. Atrial myxomas: a single
unit's experience in the modern era. *Heart Surg Forum*.
Apr 1 2011;14(2):E105-9.
11. Patil NP, Dutta N, Satyarthi S, Geelani MA, Kumar
Satsangi D, Banerjee A. Cardiac myxomas: experience
over one decade. *J Card Surg*. Jul 2011;26(4):355-9.

EHOKARDIOGRAFSKI PARAMETRI KOD BOLESNIKA SA ARTERIJSKOM HIPERTENZIJOM

Suzana Milutinović, A. Stanković, G. Stojković, D. Despotović, D. Djokić

Odeljenje za kardiovaskularne bolesti Službe za internu medicinu sa dermatovenerologijom, Opšta bolnica, Leskovac

SAŽETAK

Hipertrofija leve komore je odgovor srca na povećano opterećenje srca pritiskom i/ili volumenom. Najčešći uzroci hipertrofije leve komore su: arterijska hipertenzija i gojaznost. Promene u dijastolnoj funkciji srca su rani funkcionalni poremećaj u arterijskoj hipertenziji i prisutne su pre promena u sistolnoj funkciji srca. Cilj ovog istraživanja je bio da se ispita uticaj arterijske hipertenzije na hipertrofiju leve komore i dijastolnu funkciju leve komore. Istraživanjem je obuhvaćena grupa od 126 ispitanika: 93 bolesnika sa arterijskom hipertenzijom i 33 zdrava ispitanika, koji su činili kontrolnu grupu. Bolesnici sa arterijskom hipertenzijom su imali značajno veći: ITM ($p < 0,001$), masu leve komore ($p < 0,001$), indeks mase leve komore ($p < 0,001$) i levu predkomoru ($p < 0,001$). Parametri dijastolne funkcije bolesnika sa arterijskom hipertenzijom su pokazali statistički značajne razlike: IVRT ($p < 0,001$) i DT ($p < 0,01$) su značajno duži, a odnos E/A ($p < 0,01$) je značajno manji, što daje sliku usporene relaksacije leve komore.

Ključne reči: arterijska hipertenzija, ehokardiografija, hipertrofija leve komore, dijastolna funkcija.

Uvod

Arterijska hipertenzija je bolest koja dovodi do promena na srcu. Ehokardiografskim pregledom se registruju: hipertrofija leve komore, poremećaj dijastolne funkcije leve komore, uvećanje leve pretkomore, dilatacija korena aorte, sklerotične promene na aortnoj valvuli i kalcifikacije mitralnog anulusa. Hipertrofija leve komore se sreće svega kod 20% bolesnika sa lakšim oblikom arterijske hipertenzije, a kod 50%

SUMMARY

Left ventricular hypertrophy is a response of the heart to an increased afterload and/or preload. The most frequent causis of left ventricular hypertrophy are: arterial hypertension and obesity. The changes in the heart diastolic function are early functional disturbances in arterial hypertension and are present before the changes in the systolic function. The aim of this research was to study the influence of arterial hypertension on the left ventricular hypertrophy and left ventricular diastolic function. The research included a group of 126 subjects: 93 patients with arterial hypertension and 33 healthy subjects, who were the control group. The patients with arterial hypertension, compared to the control group, had a significantly higher: BMI ($p < 0,001$), left ventricular mass ($p < 0,001$), left ventricular mass index ($p < 0,001$) and the left atrium ($p < 0,001$). The parameters of the diastolic function in patients with arterial hypertension compared to the control group have shown statistically significant differences: IVRT ($p < 0,001$) and DT ($p < 0,01$) are significantly longer and the ratio E/A ($p < 0,01$) is significantly lower, which gives the image of delayed relaxation.

Key words: arterial hypertension, echocardiography, left ventricular hypertrophy, diastolic function.

bolesnika sa težim oblikom i prisutnim komplikacijama hipertenzivne bolesti.

Najčešći uzroci hipertrofije leve komore su arterijska hipertenzija i gojaznost. Prisustvo hipertrofije leve komore značajno povećava rizik za razvoj drugih kardiovaskularnih oboljenja i smrtni ishod.^{1,2}

Proširenje leve pretkomore povećava rizik za razvoj fibrilacije pretkomora. Promene u dijastolnoj funkciji srca su rani funkcionalni poremećaj u arterijskoj hipertenziji i prisutne su pre promena u sistolnij funkciji srca.³

Adresa autora: Prim. Mr sci med kardiologije dr Suzana Milutinović specijalista interne medicine, ul. Sime Bunića 23, 16000 Leskovac, tel: 016/58760, 064/1349722, E-mail: suzana-mi@sbb.rs

Promene u dijastolnoj funkciji kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom mogu biti prouzrokovane faktorima koji deluju na ventrikularnu relaksaciju i rano punjenje kao i faktorima koji remete pasivan odnos pritisak-volumen i redukuju rastegljivost, što se odražava na kasno punjenje.⁴

Cilj

Cilj istraživanja je bio da se uporede ehokardiografski parametri leve komore kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika.

Metod

Istraživanjem je obuhvaćeno 126 ispitanika: 93 bolesnika sa arterijskom hipertenzijom (KP \geq 140/90 mmHg), koji su imali očuvanu sistolnu funkciju i nisu imali neko drugo kardiovaskularno oboljenje i 33 zdrava ispitanika, koji su činili kontrolnu grupu. Kod svih bolesnika je urađen kardiološki pregled, antropometrijska merenja i ehokardiografski pregled.

Svim ispitanicima je izračunat: indeks telesne mase, masa leve komore po Penn konvenciji i indeks mase leve komore. Iz parasternalnog uzdužnog položaja, dvodimenzionalnom (B-mod) i jednodimenzionalnom (M-mod) tehnikom izmereni su, prema ASE preporukama⁵:

1. debljina interventrikularnog septuma na kraju dijastole (IVSDd)
2. debljina zadnjeg zida leve komore na kraju dijastole (PWDd)
3. dijastolni dijametar leve komore (LVDd)
4. sistolni dijametar leve komore (LVDs)
5. dijametar leve pretkomore (LA).

Masa leve komore (MLK) je izračunata po formuli Devereaux-a i Reichek-a⁶, prema Penn konvenciji: $MLK = 1,04 (LDDd + PWDd + IVSDd)^3 - (LVDd)^3 - 13,6$.

Indeks mase leve komore (MLKI) je dobijen standardizacijom mase leve komore u odnosu na površinu tela.⁷

Ejeksiona frakcija (EF) je izmerena po Simpsonu.

Parametri dijastolne funkcije su izmereni pulsnom Doppler ehokardiografskom tehnikom⁸ u apikalnom položaju 4 srčane šupljine sa volumenskim uzorkom na vrhovima mitralnih listića i to:

1. IVRT (izovolumetrijsko vreme relaksacije)- vreme od zatvaranja aortne valvule do otvaranja mitralne valvule
2. E talas- maksimalna brzina rane faze komorskog punjenja
3. A talas- maksimalna brzina kasne faze komorskog punjenja
4. DT (deceleraciono vreme)- vreme od vrha E talasa do njegovog preseka nulte linije
5. E/A odnos- računa se iz dobijenih vrednosti.

Za procenu dijastolne funkcije, u svakodnevnoj praksi, koriste se: IVRT, DT i odnos E/A.⁹

Statistička obrada podataka je vršena primenom odgovarajućih statističkih testova. Sve vrednosti su izražene u vidu srednje vrednosti i standardne devijacije. Za upoređivanje je korišćen: Studentov T test i Hi kvadrat test. Statistička značajnost je određivana na nivou od 5% ($p < 0,05$).

Rezultati

Istraživanjem je obuhvaćeno 126 ispitanika: 93 bolesnika sa arterijskom hipertenzijom, 47 (50,53%) muškaraca i 46 (49,47%) žena i 33 zdrava ispitanika, 13 (39,99%) muškaraca i 20 (60,01%) žena.

Bolesnici sa arterijskom hipertenzijom u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika, imali su značajno veći: ITM ($p < 0,001$), značajno veću masu leve komore ($p < 0,001$), značajno veći indeks mase leve komore ($p < 0,001$) i značajno veću levu pretkomoru ($p < 0,001$) (Tabela 1).

Parametri dijastolne funkcije bolesnika sa arterijskom hipertenzijom u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika su pokazali statistički značajne razlike: IVRT ($p < 0,001$) i DT ($p < 0,01$)

su značajno duži, a odnos E/A ($p < 0,01$) je značajno manji (Tabela 2).

Tabela 1. Kliničke karakteristike ispitanika (bolesnici sa arterijskom hipertenzijom i kontrolna grupa)

	Bolesnici sa AH	Kontrolna grupa	p vrednost
Godine	46,84 ± 9,66	45,55 ± 10,60	NS
ITM (kg//m ²)	27,83 ± 4,13	24,28 ± 3,01	<0,001
sis KP (mmHg)	150,65 ± 22,36	116,21 ± 11,46	<0,001
dij KP (mmHg)	99,89 ± 13,91	76,52 ± 5,23	<0,001
SF (/min)	77,14 ± 14,03	77,21 ± 7,83	NS
MLK (gr)	240,69 ± 79,06	174,58 ± 47,72	<0,001
MLKI (gr/m ²)	122,22 ± 34,34	94,69 ± 20,92	<0,001
LA (cm)	3,78 ± 0,65	3,30 ± 0,5	<0,001
EF (%)	67,82 ± 6,35	68,04 ± 5,00	NS

ITM-indeks telesne mase, dij KP-dijastolni krvni pritisak, EF-ejekciona frakcija, LA-leva pretkomora, MLK-masa leve komore, MLKI-indeks mase leve komore, SF-srčana frekvencija, sis KP-sistolni krvni pritisak

Tabela 2. Parametri dijastolne funkcije ispitanika

	Bolesnici sa AH	Kontrolna grupa	p vrednost
IVRT (msec)	96,02 ± 18,25	84,85 ± 16,97	<0,001
DT(msec)	193,23 ± 37,83	175,76 ± 23,59	<0,01
E (cm/sec)	67,12 ± 16,80	66,97 ± 12,90	NS
A(cm/sec)	67,28 ± 13,96	57,69 ± 10,24	<0,001
E/A	1,02 ± 0,28	1,18 ± 0,28	<0,01

A-maksimalna brzina kasne faze komorskog punjenja, DT-deceleraciono vreme, E-maksimalna brzina rane faze komorskog punjenja E/A-računa se iz dobijenih vrednosti, IVRT-izovolumetrijsko vreme relaksacije

Diskusija

Arterijska hipertenzija i gojaznost su, pored godina starosti i valvularnih srčanih mana, najčešći etiološki faktori koji dovode do hipertrofije leve komore.^{1,2}

U našem istraživanju, bolesnici sa arterijskom hipertenzijom su imali značajno veću masu leve komore ($p < 0,001$) i značajno veći indeks mase leve komore ($p < 0,001$), što su parametri za procenu hipertrofije leve komore.

Ehokardiografija je metoda izbora za procenu hipertrofije leve komore, u odnosu na elektrokardiografiju i rendgenografiju, jer ima najveću senzitivnost u proceni ranog zahvatanja srca. Njena senzitivnost je 93% a specifičnost 95%.¹⁰ Ehokardiografski dobijeni rezultati najbolje korelišu sa rezultatima na autopsiji.¹¹

Podaci iz Framinghamske studije pokazuju da je stepen povećanja mase leve komore nezavistan faktor rizika srčanog mortaliteta i po značaju je jednak koronarnoj bolesti. Sa povećanjem mase miokarda za 50 g povećava se rizik za kardiovaskularnu bolest 1,49 puta kod muškaraca, a 1,57 puta kod žena. Rizik od naprasne smrti se povećava 1,7 puta sa povećanjem mase miokarda za 50 g.¹²

Hipertrofična leva komora se karakteriše povećanom učestalošću ventrikularnih aritmija i povećanim mortalitetom od aritmija.

Hipertrofični miokard je takodje podložan razvoju asimptomatske i simptomatske ishemijske miokarda.

Hipertrofija leve komore je reverzibilna promena. Dobra regulacija krvnog pritiska i telesne težine dovodi do regresije hipertrofije leve komore.

Najefikasnijim su se pokazali ACE inhibitori, za njima slede antagonisti kalcijuma, zatim beta blokatori i diuretici.¹³

Promene u dijastolnoj funkciji srca su rani funkcionalni poremećaj u arterijskoj hipertenziji i manifestuju se kao usporena relaksacija sa produženim IVRT, smanjenim odnosom E/A i produženim DT.¹⁴

Autori PIUMA studije¹⁵ su proučavali dijastolnu funkciju kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom i dobili inverznu korelaciju E/A od-

nosa sa sistolnim i dijastolnim krvnim pritiskom. Smanjenje odnosa E/A je pratilo produženje DT i IVRT.

De Simone i saradnici¹⁶ su proučavali osobenosti sistolne i dijastolne funkcije kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom. IVRT, koje je indeks aktivne relaksacije, pokazalo je zavisnost od sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska. Promene u dijastolnoj funkciji mogu prethoditi promenama u sistolnoj funkciji, ili se razvijati zajedno sa njima.

Autori MONICA Augsburg studije¹⁷ su proučavali učestalost poremećaja dijastolne funkcije u opštoj populaciji. Njihov zaključak je bio da su arterijska hipertenzija, hipertrofija leve komore i koronarna bolest glavni predisponirajući faktori za razvoj poremećaja dijastolne funkcije i da su u njihovom odsustvu promene u dijastolnoj funkciji retke.

Chakko i saradnici¹⁸ su kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom, u odnosu na kontrolnu grupu pronašli značajno povećanje: mase leve komore i indeksa mase leve komore, a takođe i promene u dijastolnoj funkciji: produženje DT i smanjenje odnosa E/A.

Rezultati našeg istraživanja su takođe pokazali da su kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom: IVRT ($p < 0,001$) i DT ($p < 0,01$) značajno duži, a odnos E/A ($p < 0,01$) značajno manji, što daje sliku usporene relaksacije leve komore.

Zaključak

Ehokardiografski parametri kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom i kontrolne grupe zdravih ispitanika su pokazali postojanje statistički značajne razlike: masa leve komore je veća, indeks mase leve komore je veći i dimenzije leve pretkomore su veće kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom.

Parametri dijastolne funkcije bolesnika sa arterijskom hipertenzijom su značajno promenjeni: IVRT i DT su duži, a odnos E/A je manji, što daje sliku usporene relaksacije leve komore.

Literatura

1. Kannel BW. Epidemiological implications of left ventricular hypertrophy. In: Messerly FH.(ed): Left ventricular hypertrophy and its regression. London. Science press. Second edition. 1996;1.1-1.19.
2. Messerly HF. Pathophysiology of left ventricular hypertrophy. In: Messerly FH.(ed): Left ventricular hypertrophy and its regression. London. Science press. Second edition. 1996;2.1-2.15.
3. Fouad F. Left ventricular diastolic function in hypertensive patients. *Circulation* 1987;75(I):I-48.
4. Moser M. The JNC 7: Stepped care is active and well. *J Clin Hypertens* 2003;5 (3):187-195.
5. Feigenbaum H. Echocardiography. Philadelphia. Fifth edition. Lee & Fabiger. 1994: 134-158.
6. Devereux R, Reichek. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. *Circulation* 1977;55:614-618.
7. Lorell B, Carabello B. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection and prognosis. *Circulation* 2000;102:470-479.
8. Garcia M, Thomas J, Klein A. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:865-75.
9. Nishimura R, Tajik J. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's rosetta stone. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:8-18.
10. Levy D, Labib Sh, Anderson K, Kannel W, Castelli W. Determinations of sensitivity and specificity of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1990;81:815-9.
11. Devereux R, Asonso D, Lutas E, Gottlieb G, Compo E, Reichek. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison of necropsy finding. *Am J Cardiol* 1986;57:450-8.
12. Levy D, Garrison R, Savage D, Kannel W, Castelli W. Prognostic implication of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study. *N Eng J Med* 1990;322:1561-6.
13. Schmieder ER. Left ventricular hypertrophy reversibility with antihypertensive agents. In: Messerly FH.(ed): Left ventricular hypertrophy and its regression. London. Science press. Second edition. 1996;5.1-5.13.

14. Schillaci G, Pasqualini L, Verdecchia P, de Simone, V-
udo G, Marchesi S. Prognostic significance of left ven-
tricular diastolic dysfunction in essential hyperten-
sion. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2005-11.
15. White B.W. Systolic and diastolic function in hyper-
tensive left ventricular hypertrophy. In: Messerli F.H.
(ed): *Left ventricular hypertrophy and its regression*.
London. Science Press. Second edition. 1996; 3.1-3.11
16. De Simone, Greco R, Mureddu G, Romano C, Guida
R, Celentano A. Relation of left ventricular diastolic
properties to systolic function in arterial hypertension.
Circulation 2000; 101:152-157.
17. Fischer M, Baesler A, Hense H.W, Hengstenberger C,
Muscholl M, Holmer S. Prevalence of left ventricular
diastolic dysfunction in the community. *Eur Heart J*
2003;24:320-328.
18. Chakko S, Marchena E, Kessler K, Materson B. Right
ventricular diastolic function in systemic hyperten-
sion. *Am J Cardiol* 1990;65:1117-1120.

ODABRANE TEME

MERE PREVENCIJE, RANOG OTKRIVANJA I LEČENJA KOLOREKTALNOG KARCINOMA

Saša Grgov

Odeljenje za gastroenterologiju i hepatologiju Službe interne medicine, Opšta bolnica Leskovac, Srbija

Ovaj revijski rad je izvod predavanja sa Kurasa pod nazivom „Mere prevencije, ranog otkrivanja i lečenja kolorektalnog karcinoma“ - predavači prof. dr Miodrag Krstić, ass mr sci Predrag Dugalić, prof dr Aleksandar Nagorni, Naučni saradnik prim. dr sci med. Saša Grgov, dr Miomir Stojanović i dr Tomislav Tasić.

SAŽETAK

Kolorektalni karcinom je najčešći karcinom digestivnog trakta. Prevencija kolorektalnog karcinoma je moguća i postiže se detekcijom bolesti u ranoj fazi. Skrining kolorektalnog karcinoma počinje da se radi svim osobama preko 50 godina i to testom na okultno krvarenje u stolici jednom godišnje, sigmoidoskopijom na 5 godina i kolonoskopijom na 10 godina. Rizničnim grupama pacijenata, sa porodičnim opterećenjem od karcinoma debelog creva, skrining počinje znatno ranije. Kolonoskopskim uklanjanjem adenomatoznih polipa redukuje se za oko 80% incidencija kolorektalnog karcinoma. Endoskopsko uklanjanje adenoma, klasičnom metodom polipektomije i endoskopskom mukoznom resekcijom, predstavlja sekundarnu prevenciju nastanka karcinoma debelog creva. Terapijski pristup pacijentima sa kolorektalnim karcinomom je kompleksan i zavisi od faze bolesti. Za karcinom ograničen na mukoza i površni nivo submukozne, terapija izbora je endoskopska mukozna resekcija ili endoskopska submukozna disekcija. Ipak, terapija izbora za većinu pacijenata sa karcinomom kolona i rektuma je hirurška.

Ključne reči: kolorektalni karcinom, prevencija, skrining, lečenje.

SUMMARY

Colorectal cancer is the most common cancer of the digestive tract. Prevention of colorectal cancer is possible and is achieved by detecting the disease at an early stage. Screening for colorectal carcinomas begin to work for all persons over 50 years and to test for occult blood in the stool once a year, sigmoidoscopy at 5 years and colonoscopy in 10 years. Risk groups of patients with family history of colorectal cancer screening begins much earlier. By colonoscopic removal of adenomatous polyps is reduced by about 80% incidence of colorectal cancer. Endoscopic removal of adenomas by classical method of polypectomy and endoscopic mucosal resection represents the secondary prevention of colorectal cancer development. Therapeutic approach of patients with colorectal cancer is complex and depends on the stage of disease. For cancer confined to the mucosa and superficial level of submucosa, the therapy of choice is endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection. However, the treatment of choice for most patients with colorectal cancer is surgical.

Key words: colorectal cancer, prevention, screening, therapy

Prevencija kolorektalnog karcinoma

Kolorektalni karcinom je najčešći karcinom digestivnog trakta i jedan od 3 ili 4 najčešća karcinoma u ljudi. Oko milion novih slučajeva se godišnje dijagnostikuje u svetu, a blizu 600.000 ljudi umre od ove bolesti.

Danas se zna da je karcinom debelog creva u najvećoj meri preventibilna bolest i da se primenom jednostavnih preventivnih mera broj obolelih može drastično smanjiti. Povećana telesna masa, posebno centripetalna gojaznost, smanjeno fizičko kretanje i prekomerno unošenje crvenog mesa i mesnih prerađevina se smatraju najvažnijim faktorima rizika za dobijanje ove bolesti.

Adresa autora: Naučni saradnik, prim. dr sci. med. Saša Grgov, Odeljenje za gastroenterologiju i hepatologiju Službe interne medicine, Opšta bolnica Leskovac, 16000 Leskovac, Srbija, E-mail: grgov@open.telekom.rs

Poslednjih godina posebno brine porast dečije gojaznosti koja može imati nesagledive posledice u odraslom dobu.

Preventivne mere obuhvataju sistematski rad i jasno precizirane obaveze i zadatke lekara na terenu, gastroenterologa, medija i države. Sveobuhvatnom akcijom broj obolelih se može smanjiti za 60 do 70%.

Skrining kolorektalnog karcinoma

Smrtni ishod od karcinoma debelog creva se može prevenirati. Na raspologanju nam stoje efikasne, sigurne i ne tako skupe metode prevencije. Prevencija se postiže detekcijom bolesti u ranoj fazi, kad još nisu nastupile metastatske promene. Ona se sastoji u pronalaženju i uklanjanju kolorektalnih adenoma iz kojih nastaje preko 90% karcinoma debelog creva. Većina ovih adenoma su polipoidnog izgleda, ali oko 20-30% su ravne ili depresivne lezije, koje se teže uklanjaju.¹

Skrining kolorektalnog karcinoma se izvodi testom na okultno krvarenje u stolici (gFOBT), fekalnim imunohemijskim testom (FIT), sigmoidoskopijom, kolonoskopijom i ređe irigografijom sa dvojnim kontrastom, CT kolonografijom (virtuelna kolonoskopija) i DNA testom stolice (sDNA). Skrining počinje da se radi svim osobama preko 50 godina i to FOBT jednom godišnje, sigmoidoskopijom na 5 godina i kolonoskopijom na 10 godina. Rizičnim grupama pacijenata sa porodičnim opterećenjem od karcinoma debelog creva radi se i znatno ranije, još od 40 godine ako nemaju tegoba. Kod familijarne polipoze debelog creva skrining program se izvodi svim bližim članovima porodice u trenutku kad se ona dijagnostikuje.

FOBT detektuje tragove krvi u stolici. Test detektuje pseudoperoksidaznu aktivnost hemoglobina u trenutku kad se spoji sa gvajak impregniranim trakama, u prisustvu hidrogen-peroksida. Test se izvodi u po 2 odvojena uzorka 3 različite stolice (ukupno 6 prozora na test traci). Pojava plave boje kao rezultat prethodne hemijske reakcije u samo jednom od test prozora označava pozitivan rezultat. Pojedini sastojci hrane i lekovi mogu dati lažno pozitivne ili lažno

negativne rezultate. Dodavanjem nekoliko kapi vode u uzorke stolice (rehidrirani FOBT) se može smanjiti mogućnost lažno pozitivnih nalaza u preko 50% slučajeva. Imunohemijski FOBT ne zahteva dijetu i restrikciju lekova pre izvođenja, ali je skuplji. Studije su pokazale da se ovakvim skriningom, kod koga je FOBT pozitivan, može otkriti i do 30% pacijenata sa kasnije pozitivnim endoskopskim nalazom.

Fleksibilnom sigmoidoskopijom se može smanjiti incidencija kolorektalnog karcinoma i do 60%, a kod bolesnika kod kojih se otkriju 1-2 tubularna adenoma, većina autora preporučuje da se odmah uradi i kolonoskopija. Posle negativnog rezultata na sigmoidoskopiji ista se savetuje za 5 godina sa redovnim godišnjim FOBT.^{2,3}

Ukoliko se na kolonoskopiji nađu adenomi, preporučuju se kontrolne kolonoskopije za 3 ili 5 godina u zavisnosti od broja adenoma, veličine i patohistološkog nalaza. U budućnosti treba razmišljati o DNA testu stolice i virtuelnoj kolonoskopiji, kao sastavnim delovima skrining programa kolorektalnog karcinoma.^{4,5}

Značaj endoskopske polipektomije u prevenciji nastanka kolorektalnog karcinoma

Adenomi debelog creva su prekancerozne lezije. Većina karcinoma debelog creva nastaje malignom transformacijom kolorektalnih adenoma (adenoma-karcinoma sekvenca). U poslednje vreme, u karcinogenezi se pridaje značaj i zupčastim adenomima (serrated adenomas), predominantno lokalizovanim u desnom kolonu. Mali procenat karcinoma debelog creva nastaje tzv de novo putem iz prethodno intaktne mukoze. Poseban značaj u karcinogenezi pridaje se tzv zaravnjenim (flat) adenomima, koji imaju veći maligni potencijal od polipoidnih adenoma. Procenjuje se da evolucija od normalne mukoze, preko adenoma, do karcinoma debelog creva traje 5 do 20 godina.^{6,7}

Endoskopska polipektomija kolona predstavlja jedan od najvećih napredaka u gastroenterologiji od kako je uvedena u rutinsku kliničku primenu pre 40-ak godina. Brojne su tehnike endoskopske polipektomije. Sve se one baziraju na

uomčavanju polipa i prekidanju kontakta polipa sa zidom creva, uz pomoć elektrohirurške jedinice.⁸

Kolonoskopska polipektomija je najefikasnija preventivna procedura za karcinome unutrašnjih organa u kliničkoj medicini. Endoskopsko uklanjanje adenoma klasičnom metodom polipektomije i endoskopskom mukoznom resekcijom (mukosektomija) predstavlja sekundarnu prevenciju razvoja karcinoma debelog creva. Ovim intervencijama se prekida karika u lancu od adenoma do uznapredovalih karcinoma debelog creva.

Kohortne studije su pokazale da polipektomija prevenira nastanak karcinoma debelog creva. Američka Nacionalna Polip Studija, iz početka devedesetih godina prošlog veka, procenila je da polipektomija prevenira 76-90% incidentnih karcinoma debelog creva, u poređenju sa stopama incidentnih karcinoma nakon kolonoskopije bez polipa (clearing colonoscopy), sa očekivanim stopama karcinoma u referentnim populacijama. Randomizovana kontrolna studija, koja je upoređivala fleksibilnu sigmoidoskopiju sa kolonoskopijom i polipektomijom za svaki otkriveni polip u odnosu na grupu bez skrininga, saopštila je smanjenje karcinoma debelog creva od 80% u skrining grupi. Međutim, dve studije su pokazale da je 27-31% incidentnih karcinoma debelog creva, nakon kolonoskopije bilo rezultat neefikasne polipektomije. Oko 25-30% intervalni karcinomi se javljaju u istom segmentu gde je prethodno urađena polipektomija, što upućuje na nekompletnu polipektomiju.

Tri skorašnje studije ukazuju na to da kolonoskopija i polipektomija nisu efikasne u prevenciji karcinoma kolona lokalizovanih u desnom kolonu. Razlozi za intervalne kolorektalne karcinome su multifaktorijalni i podrazumevaju, pored nekompletne polipektomije i nekompletne kolonoskopije, previđene neoplazme, kao i moguće razlike u biologiji adenoma levog i desnog kolona.^{9,10}

Tehnike endoskopskog uklanjanja kolorektalnih polipa

Kolonoskopskim uklanjanjem adenomatoznih polipa redukuje se za oko 80% incidencija kolorektalnog karcinoma. Polipektomija je uobičajeni metod endoskopskog uklanjanja lezija ograničenih na mukozu koje su na peteljci, ili na relativno užoj bazi (ispod 7 mm). Drugim endoskopskim tehnikama, kao što je endoskopska mukozna resekcija (EMR) i endoskopska submukozna disekcija (ESD) mogu se ukloniti lezije na širokoj osnovi, koje zahvataju i submukozni sloj. U slučaju zahvatanja mišićnog sloja endoskopska resekcija nije moguća, kao i u slučaju prisustva velikog sesilnog polipa koji se prostire na više od 50% cirkumferencije zida creva, velikog rektalnog polipa koji se prostire na liniju dentatu, lezija koje okružuju apendiks i loše pristupne lezije.¹¹

Polipektomija se može izvesti bez učešća električne struje („cold forceps“ i „cold snare“ polipektomija) ili sa električnom strujom („hot forceps“ polipektomija i polipektomija sa dijatermijskom omčom). Mali polipi (< 4 mm) mogu se ukloniti forcepsom za biopsiju bez struje. Lako krvarenje nakon polipektomije većinom se spontano sanira, ali je visok procenat rezidualnog tkiva (29%) detektovanog na sledećoj kolonoskopiji. Hladna polipektomija omčom primenjuje se kod polipa manjih od 7 mm. Lako krvarenje nakon polipektomije je često ali se skoro uvek zaustavlja spontano, za 1-2 minuta.

Prednost tehnika polipektomije bez struje je značajno smanjen rizik odloženog krvarenja. „Hot forceps“ polipektomija se primenjuje kod polipa veličine do 5 mm. Ovom metodom se teško postiže kontrola ekstenziviteta tkivne koagulacije, tako da može doći do dubljih ulceracija, odloženog krvarenja ili perforacije. Upotreba malih omči se preporučuje umesto „hot forcepsa“ za tzv. diminutivne polipe manje od 6 mm, posebno u desnom kolonu. Polipi veći od 7 mm uklanjaju se elektroresekcijom, dijatermijskim

omčama različite veličine i izgleda (ovalne, heksagonalne, sa iglom na vrhu). Pri resekciji pedunkularnih polipa preporučuje se da se ostavi polovina ili trećina peteljke, kako bi se u slučaju postpolipektomijskog krvarenja mogla izvršiti kauterizacija, plasiranje klipseva ili endolupova.^{12,13}

EMR i ESD su indikovane za uznapredovale sesilne polipe veličine preko 10 mm, kao i za adenomatozne i „serrated“ tumore sa lateralnim širenjem. Postoje mnoge modifikacije EMR, ali se za debelo crevo uglavnom koristi tehnika ubrizgavanja različitih rastvora submukozno, sa ciljem elevacije promene, nakon toga se promena uomčava i vrši se elektroresekcija. Elevacijom promene olakšava se njeno uomčavanje i prevenira oštećenje dubljih slojeva zida creva. ESD-om se nakon markiranja lezije i odizanja submukoznom injekcijom vrši cirkumferentna incizija lezije u bloku. Nemogućnost odizanja promene nakon submukozne injekcije najbolji je pokazatelj dublje invazije i u tim slučajevima endoskopska resekcija promene nije moguća, već je potrebna laparoskopska ili otvorena hirurška resekcija.¹⁴

Najznačajnije komplikacije nakon polipektomija su perforacija, koja se dešava u oko 0,3% i krvarenje, u 0,2-1% slučajeva. Postkoagulacioni sindrom nastaje kao posledica transmuralnog oštećenja zida creva u 0,5 do 3,7% slučajeva. Komplikacije su češće nakon EMR i ESD tehnika. Recidiv sesilnih polipa nakon EMR se kreće od 0-46% u zavisnosti od veličine polipa i perioda praćenja.¹⁵

U zaključku, endoskopske metode uklanjanja kolorektalnih polipa su efikasne, bezbedne i manje invazivne od laparoskopskih ili otvorenih hirurških metoda.

Klinička slika i dijagnostika kolorektalnog karcinoma

Maligna oboljenja debelog creva retko daju simptome dok je maligna lezija mala i ne oštećuje mukozu. Sa druge strane, simptomatski pa-

cijenti sa kolorektalnim karcinomom (KRK) su često nedijagnostikovani. Simptomi se često pripisuju benignim stanjima, kao što je divertikulozna bolest (abdominalni bol, krvarenje, promene u izgledu stolice), iritabilni sindrom creva (abdominalni bol, promene u navikama pražnjenja) ili hemoroidi (rektalno krvarenje). KRK bi trebalo razmotriti posebno kod pacijenata starijih od 40 godina, postojanja hipohromne anemije i prisustva krvi u stolici. Često se anemija kod starijih pacijenata pripisuje „hroničnim drugim bolestima“, a ona je često jedini simptom uznapredovalog KRK.¹⁶

Simptomi mogu biti uzrokovani raznim poremećajima koje izaziva karcinom.

- a) funkcionalni poremećaji: dijareja, opstipacija, raznolikost konzistencije fecesa;
- b) ulceracije karcinoma dovode do krvarenja i pojave anemije;
- c) opstrukciju creva prate opstipacije, distenzije creva, nadutost i kolike;
- d) nekroza karcinoma sa inflamatornom reakcijom izaziva slabost i temperaturu;
- e) tumor koji infiltriše serozu i peritoneum izaziva bolnost na palpaciju i lokalni bol
- f) opšti simptomi: anoreksija, slabost, kaheksija.

Maligni tumori desnog kolona retko dovode do poremećaja u pasaži pa su simptomi opstrukcije retki. Anemija, kao posledica hroničnog krvarenja i tup bol sa desne strane su najčešći simptomi kod karcinoma ove lokalizacije.¹⁷

Simptomi karcinoma levog kolona su posledica čvršće konzistencije fecesa u ovom delu kolona, te često dolazi do poremećaja u pasaži u vidu opstipacije ili abdominalnog bola izazvanog parcijalnom opstrukcijom creva. Ponekad se javlja spontana dijareja, kao posledica iritacije creva. Krvarenje iz karcinoma ove lokalizacije je često manifestno, sa prisustvom sveže krvi u stolici.

Maligni tumori rektuma karakterisani su simptomima poremećaja defekacije, tenezimima,

osećajem stalne punoće i sa promenom oblika stolice. Maligna lezija koja raste iz mukoze ampule rektuma je bezbolna. Kada tumor infiltrira dublje slojeve i prodire u presakralno tkivo i pelvični pleksus, dolazi do tupog bola koji se oseća u perineumu i donjem delu kičme. Hemoragija iz rektalnih lezija se lako prepoznaje po prisustvu sveže krvi koja izlazi kroz anus. Krv može biti svetla ili tamna.¹⁸

Kada je suspektno postojanje KRK na osnovu kliničkih znakova i simptoma, potrebno je preduzeti odmah endoskopsko ili radiološko ispitivanje, histološku analizu bioptata i laboratorijske analize. Fleksibilna rektosigmoidoskopija je osnovni pregled u dijagnozi oboljenja rektuma i sigmoidnog dela kolona. Kolonoskopija je preciznija dijagnostička metoda od irigografije barijumom, ili dvojnim kontrastom, posebno za detekciju malih lezija, kao što su adenomi manji od 1 cm. Ukoliko je kolonoskopija tehnički neizvodljiva, ili je pacijent ne prihvata, treba uraditi irigografiju dvojnim kontrastom nakon sigmoidoskopije ili MSCT kolonografiju. Fleksibilna 60-santimetarska rektosigmoidoskopija ima daleko veću prednost u odnosu na rigidnu ili 35-santimetarsku rektoskopiju u detekciji KRK. Ukoliko je karcinom detektovan radiološki, ili pomoću sigmoidoskopije, treba uraditi totalnu kolonoskopiju zbog visoke incidencije sinhronih lezija, što može uticati na promenu hiruške strategije lečenja pacijenta.¹⁹

Ne postoje specifični tumorski markeri za kolorektalni karcinom. Najviše istraživani markeri su CEA i CEA 19-9 koji imaju mesto u preoperativnom stepenovanju i postoperativnom praćenju bolesnika sa KRK. Međutim, imaju malu vrednost za dijagnostiku KRK kod asimptomatskih bolesnika.²⁰

Terapijski pristup kolorektalnom karcinomu

Terapijski pristup pacijentima sa kolorektalnim karcinomom je kompleksan i zavisi od faze bolesti. Za karcinom ograničen na mukoza i površni nivo submukoze, s obzirom na to da u ma-

nje od 1% slučajeva zahvata regionalne limfoglandule, terapija izbora je endoskopska mukozna resekcija, ili submukozna disekcija. Ipak, terapija izbora za većinu pacijenata sa karcinomom kolona i rektuma je hirurška. Preoperativno treba odrediti nivo CEA zbog praćenja njegove vrednosti u postoperativnom toku. Preoperativni MSCT ima vrednost u pronalaženju hepatičkih metastaza. MSCT služi u postoperativnom otkrivanju regionalnih recidiva kod rektosigmoidnih tumora, kao i NMR. Transrektalni endoskopski ultrazvuk je značajan preoperativno.²¹

Cilj hirurške je resekcija zahvaćenog segmenta, uz uklanjanje pripadajućeg limfnog sistema. Ekstenzivne resekcije kolona i limfnih nodusa ne povećavaju bitno preživljavanje, ali značajno povećavaju morbiditet. Laparoskopija u lečenju kolorektalnog karcinoma može biti pogodnija kod odabranih pacijenata. Čak i kod niskih rektalnih lezija moguća je resekcija uz očuvanje sfinktera, ako je distalna ekscizija najmanje 2 cm normalnog creva ispod lezije, pomoću staplera. Kod nemogućnosti resekovanja uz odgovarajuću distalnu marginu uspostavlja se sigmoidna kolostoma. Incidencija recidiva je visoka kod osoba sa penetracijom seroze ili zahvatanjem limfnih žlezdi. U praćenju, posle kurativnog hirurškog zahvata, koriste se kolonoskopija, CEA, MSCT, potom CT portografija, imunoscintigrafija, NMR, PET tehnika, intraoperativni ultrazvuk. Hirurško lečenje sinhronih meta promena u jetri je moguće kod prethodne kurativne resekcije kolona, ako ne postoje znaci ekstrahepatičkog širenja bolesti. Sinhrona pojava metastaza kod neoplazmi kolona javlja se u 10 do 25% slučajeva. Procenat resektabilnih meta promena u jetri varira od 4,5 do 11%. Najpogodniji za resekciju su pacijenti sa zahvatanjem jednog lobusa, kao i ukupnim brojem metastaza koji je manji od četiri. Krioterapija i radiofrekventna ablacija vođene intraoperativnim ultrazvukom su takođe terapijske opcije u ovih pacijenata.²²

Adjuvantna hemioterapija unutar prvih 8 nedelja od resekcije produžuje preživljavanje, jer je rizik od recidiva posle resekcije 20-30% kod

II stadijuma tj. 50-80% kod III stadijuma bolesti. Standardni protokol adjuvantne hemioterapije posle resekcije sadrži 5-Fluorouracil/leukovorin, koji se primenjuje i kod pacijenata u II stadijumu, bez zahvatanja regionalnih nodusa. Danas postoje i drugi režimi adjuvantne hemioterapije sa irinotekanom i oksaliplatinom. Dodavanje inhibitora angiogeneze hemioterapeuticima poboljšava efekat terapije. Kada je rektalni karcinom u pitanju, dokazano je značajno smanjenje stope lokalnih recidiva uz primenu preoperativnog i/ili postoperativnog zračenja (40-50Gy). Preoperativna kombinovana adjuvantna hemioradioterapija se pokazala efikasnijom uz manju stopu toksičnosti. Procenu lokalne proširenosti bolesti i efektivnosti terapije potrebno je sprovesti endoskopskim ultrazvukom i NMR tehnikom.^{23,24}

U upotrebi su i monoklonalna antitela koja utiču na biološki proces tumorskog rasta i ponasanja kao bevacuzimab (anti VEGF) i cetuksimab (anti EGFR). U toku je razvoj antitela protiv tumorskih antigena za koje su vezani citotoksični agensi (biljni toksin ricin, limfokinima aktivisane kiler ćelije itd).

Endoskopska terapija inoperabilnog kolorektalnog karcinoma koristi laser ili argon plazma koagulaciju radi rekanalizacije rektuma kao palijativnu terapiju. Najčešće komplikacije su krvarenje i perforacija. Elektrofulguracija je takođe opcija. Fotodinamska terapija koristi fotosenzibilizirajuće sredstvo aplikovano na tumor pre fotoradijacije endoskopskim laserom. Palijativno zbrinjavanje obstrukcije zbog kolorektalnih tumora može se rešavati i ekspanzibilnim metalnim stentovima koji se aplikuju endoskopski.²⁵

Literatura

- Collins JF, Lieberman DA, Durbin TE, et al and the Veterans Affairs Cooperative Study #380 Group: Accuracy of screening for fecal occult blood on a single stool sample obtained by digital rectal examination: a comparison with recommended sampling practice. *Ann Intern Med* 2005;142(2):81-5.
- Nadel MR, Shapiro JA, Klabunde CN et al: A national survey of primary care physicians' methods for screening for fecal occult blood. *Ann Intern Med* 2005;142(2):86-94.
- Sox HC: Office-based testing for fecal occult blood: do only in case of emergency. *Ann Intern Med* 2005; 142(2):146-8(editorial).
- Rockey DC, Paulson E, Niedzwiecki D, et al: Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet* 2005;365(9456):305-11.
- David B. Inger: Colorectal cancer screening Primary Care: Clinics in Office Practice Volume 26, Issue 1, 1 March 1999, Pages 179-187.
- Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, et al. Protection from right- and left-sided colorectal neoplasms after colonoscopy: population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 89-95.
- Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, et al. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2009; 150: 1-8.
- Yoshida D, Kono S, Moore MA, et al. Colorectal polypectomy and risk of colorectal cancer by subsite: Fukuoka Colorectal Cancer study. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37: 597-602).
- Fatima H, Rex DK. Minimizing endoscopic complications: colonoscopic polypectomy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2007; 17: 145-156.
- Tolliver KA, Rex DK. Colonoscopic polypectomy. *Gastroenterol Clin N Am* 2008; 37: 229-251.
- Kantsevoy SV. Endoscopic therapy for polyps and tumors. In: Yamada T. Textbook of gastroenterology, 5th ed, Blackwell Publishing 2009; 3032-48.
- Bourke M. Endoscopic mucosal resection in the colon: A practical guide. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy* 2011; 13: 35-49.
- Voloyiannis T, Snyder MJ, Bailey RR, et al: Management of the difficult colon polyp referred for resection: resect or rescope? *Dis Colon Rectum* 2008; 51:292-5.
- Kaltenbach T, Soetikno R, Kusano C, Gotoda T. Development of expertise in endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy* 2011; 13: 100-4.
- Swan MP, Bourke MJ, Moss A, et al. The target sign: an endoscopic marker for the resection of the muscularis propria and potential perforation during colonic endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 79-85.
- Rex DK, Rahmani EY, Haseman JH, et al: Relative sensitivity of colonoscopy and barium enema for detection of colo-rectal cancer in clinical practice. *Gastroenterology* 1997; 112:17.
- Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, et al: A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med* 2000; 342:1766.
- Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al: Colorectal cancer screening and surveillance: Clinical guidelines and rationale—update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124:544.
- Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, et al: Colorectal cancer screening: Clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112:594.
- Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al: Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal

- occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. N Engl J Med 1993; 328:1365.
21. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 8th edition. Elsevier Science, 2007.
 22. Solomon S, McMurray J, Pfeffer M, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. N Engl J Med. 2005;352:1071-1080.
 23. Twelves C. Capecitabine as first-line treatment in colorectal cancer. Pooled data from two large, phase III trials. Eur J Cancer. 2002;38(suppl 2):15-20.
 24. Whelan RL, Young-Fadok MT. Should carcinoma of the colon be treated laparoscopically? Surg Endosc 2004. 18: 857-862.
 25. Galizia G et al. Prognostic Significance of Epidermal Growth Factor receptor Expression in Colon Cancer Patients Undergoing Curative Surgery. Ann. Surg. Oncol. 2006.13(6): 823-835.

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 prevozom 1995. godine.

Svi poslani 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 poredom, 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.

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

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 osnova 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 numerišu 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 i Index Medicusu, skraćuju se na osnovu liste skraćenih naslova jugoslovenskih 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 razvojnem dobu. *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 tipe 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: Youssef 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 "Ujednačenih 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-beljoj tehnici i dve jasne Xerox kopije. Mogu se slati kompjuterom generisani grafikoni. Koriste se opšte prihvaćeni simboli. Veličina grafika 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 18x12 cm), 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 proredom i arapskim brojem ilustracije.

Obrada tekstova na računaru: tekstove unositi u Word-u, WordPad-u ili tekst editoru latiničnim pismom i memorisati u *.doc ili *.txt format 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 rezimei 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:

Podružnica SLD Leskovac
Glavni i odgovorni urednik
APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM
Leskovac, Ul. Svetozara Markovića br. 116