

A POLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM



*Medicinski časopis Podružnice Srpskog lekarskog društva u Leskovcu
Journal of the regional section of Serbian Medical Association in Leskovac*

Vol 21, sveska 3, jul-septembar 2023.

ISSN 0352 - 4825



APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

ČASOPIS PODRUŽNICE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA U LESKOVCU

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM
HYGEAMQUE AC PANACEAM IUURO
DEOSQUE OMNES ITEMQUE DEAS TESTES
FACIO ME HOC IUSIURANDUM ET HANC
CONTESTATIONEM PRO VERIBUS ET IUDICIO
MEO INTEGRE SERVATURUM ESSE...



APOLONOM LEKAROM I ESKULAPOM,
HIGIJOM I PANAKEJOM SE ZAKLINJEM I
POZIVAM ZA SVEDOKE SVE BOGOVE I
BOGINJE, DA ĆU OVU ZAKLETUVU I OVO
PRIZIVANJE, PREMA SVOJIM MOĆIMA I
SVOM RASUĐIVANJU, U POTPUNOSTI
OČUVATI...

AMA

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

Glavni i odgovorni urednik:

Prim. dr Ninoslav Zlatanović

Predsednik Uređivačkog odbora:

Prim. dr sc. Saša Grgov

Uređivački odbor:

Dr sc. Zoran Anđelković,
Dr Nebojša Dimitrijević,
Prim. dr Zoran Todorović,
Prim. dr Tomislav Tasić,
Prim. dr Goran Tojaga,
Dr Radomir Mitić,
Dr Nenad Zdravković,
Mr sc. dr Dragana Mitić Kocić,
Prim. dr Zoran Cakić,
Prim. mr sc. dr Suzana Milutinović,
Prim. dr Miomir Prokopović,
Prim. dr Irena Ignjatović,
Dr Slobodan Gavrilović,
Prim. dr Vanja Ilić,
Dr Suzana B. Mitić,
Dr Vesna Milosavljević,
Dr Aleksandar Ivanović.

Redakcijski odbor:

Akademik Jovan Hadži-Đokić (Beograd),
Akademik Goran Stanković, (Beograd),
Prof. dr Gordana Kocić (Niš),
Prof. dr Desimir Mladenović (Niš),
Prof. dr Aleksandar Nagorni (Niš),
Prof. dr Dragan Krasić (Niš),
Prof. dr Ivan Micić (Niš),
Prof. dr Dragan Stojanov (Niš),
Prof. dr Biljana Radovanović Dinić (Niš)
Prof. dr Saša Milenković (Niš),
Dr sc. Goran Cvetanović (Leskovac),
Doc. dr Gordana Stanković Babić (Niš),
Dr sc. Rade R. Babić (Niš),
Doc. dr Milan T. Stojičić (Beograd),
Doc. dr Sonja Šalinger Martinović (Niš),
Doc. dr Andrej Veljković (Niš)
Doc. dr Maja Simonović (Niš),
Prof. dr Miodrag Krstić (Beograd),
Prof. dr Nevena Kalezić (Beograd),
Prim. dr sc. Miodrag Damjanović (Niš),
Doc. dr Dejan Veličković (Beograd),
Prof. dr Eržika Antić (Travnik, FBiH)
Doc. dr Ivica Lalić (Novi Sad)
Ass. dr sc. Marko Jevrić (Beograd),
Prim. dr sc. Mirjana Miljković (Leskovac),
Prim. mr sc. dr Stevan Glogovac (Niš),
Mr sc. dr Dejan Janjić (Niš).

Lektor:

Ninoslav Zlatanović

Tehnički urednik:

Čedomir Đorđević

Kategorizacija časopisa: M53

Prvi broj časopisa pod nazivom APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM
štampan je 4. februara 1984. godine. Godišnji volumen sadrži četiri sveske koje
izlaze tromesečno.

Izdavač časopisa:

Okružna podružnica SLD Leskovac

Za izdavača:

Prim. dr Milan Petrović, predsednik Okružne podružnice
Srpskog lekarskog društva u Leskovcu

Štampa:

SVEN - Niš

Tiraž:

300 komada

Adresa uredništva:
www.sld-leskovac.com

16000 Leskovac, Rade Končara 9, telefon: 016/ 3415 411
E-mail: podruznica.sldle@gmail.com

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

Naslovna strana: **Controlled Ovarian Stimulation**

<https://www.https://arcivf.com/controlled-ovarian-stimulation>

SADRŽAJ CONTENTS

ORIGINALNI RADOVI

ORIGINAL ARTICLES

135. Lečenje Bekerove ciste ultrazvučno navođenom drenažom i aplikacijom kortikosteroida

Treatment of Becker's cyst with ultrasound-guided drainage and corticosteroid application

*Aleksandar Božović, S. Jovanović,
Z. Elek, I. Lalić, M. Ilić, M. Bojović*

160. Genska fuzija neurotrofnih tirozinskih kinaznih receptora – značaj u terapiji malignih bolesti

Gene fusion of neurotrophic tyrosine kinase receptors - significance in the therapy of malignant diseases

*Marko Bojović, O. Ivanov, J. Ličina, N. Lalić,
I. Lalić, M. Ilić, M. Manojlović, I. Kolarski, S. Kalember*

PREGLEDNI RADOVI

REVIEW ARTICLES

143. Direktni oralni antikoagulansi - prednosti i rizici u lečenju kardiovaskularnih bolesti

Direct oral anticoagulants - advantages and risks in the treatment of cardiovascular diseases

*Nikola Kocić, J. Dedović,
A. Stanković, D. Đokić, Z. Nikolić*

170. Uticaj PM10 čestica na kvalitet vazduha u gradu Nišu

Impact of PM10 particles on air quality in the city of Nis

Miloš Pejčić, J. Zirojević, J. Filipović

STRUČNI RADOVI

PROFESSIONAL ARTICLES

151. Kontrolisana ovarijalna stimulacija u vantelesnoj oplodnji kod pacijenata sa izraženim ovarijalnim odgovorom

Controlled ovarian stimulation in in vitro fertilization in patients with a pronounced ovarian response

*Sandro Kalember, F. Katanić, V. Kopitović,
S. Milatović, A. Pjević, M. Bojović, I. Lalić, M. Ilić*

PRIKAZ SLUČAJA

CASE REPORT

175. Monacolin - od prevencije do neželjenih efekata

Monacolins - from prevention to side effects

*Danijela Tasić, S. Glogovac,
R. Veličković Radovanović, Z. Dimitrijević, B. Mitić*

Uputstvo autorima

Instructions to authors

ORIGINALNI RADOVI

Primljeno: 22. VII 2023.
Prihvaćeno: 3. VIII 2023.

LEČENJE BEKEROVE CISTE ULTRAZVUČNO NAVOĐENOM DRENAŽOM I APLIKACIJOM KORTIKOSTEROIDA

Aleksandar Božović^{1,2}, Saša Jovanović², Zlatan Elek^{1,3},
Ivica Lalić⁴, Milan Ilić⁴, Marko Bojović⁵, Nataša Janjić⁶

¹ Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet – Kosovska Mitrovica

² KBC - Kosovska Mitrovica, Odeljenje ortopedске hirurgije i traumatologije, Kosovska Mitrovica, KIM, Srbija

³ KBC - Kosovska Mitrovica, Odeljenje opšte hirurgije, Kosovska Mitrovica, Srbija

⁴ Univerzitet Privredna akademija, Farmaceutski fakultet, Novi Sad, Vojvodina, Srbija

⁵ Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Institut za onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica, Vojvodina, Srbija

⁶ Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Klinički centar Vojvodine, Klinika za Ortopedsku hirurgiju i traumatologiju, Novi Sad, Vojvodina, Srbija

SAŽETAK

Uvod: Bekerova cista je cistična formacija zatkolene jame ispunjena sinovijalnom tečnošću i u komunikaciji je sa kolenim zglobovom. Poznavanje normalne anatomije kolenog zgloba je ključ razumevanja kliničke slike, diferencijalne dijagnoze i lečenja. Dijagnoza Bekerove ciste postavlja se na osnovu: kliničke slike, radiografskog pregleda pregleda kolenog zgloba, ultrazvučnog pregleda, kompjuterizovane tomografije i pregleda nuklearnom magnetnom rezonancom kao i drugim dijagnostičkim metodama vezanim za osnovno oboljenje kolenog zgloba i laboratorijskim analizama. Ultrazvučni pregled zatkolene jame je zlatna metoda pregleda u dijagnozi Bekerove ciste iz nekoliko razloga: široka dostupnost, mala cena koštanja pregleda i verifikacija tečnosti u cisti od eventualno solidnog tkiva.

Cilj rada je prikazati značaj ultrazvučnog pregleda i tehniku ultrazvučno-navođene drenaže i aplikacije kortikosteroida u lečenju Bekerove ciste.

Materijal i metode: Istraživanjem je obuhvaćeno 35 pacijenata sa dijagnostikovanom Bekerovom cistom. Kod svih pacijenata je urađen klinički, RTG pregled i osnovne laboratorijske analize, a kod jednog pacijenta i pregled magnetnom rezonancom. Kod svih pacijenata je urađena drenaža i aplikacija depo preparata kortikosteroida pod kontrolom ultrazvuka.

Rezultati: Prilikom izvođenja postupka nije bilo nikakvih komplikacija. Kod 7 pacijenata je drenaža urađena dva puta da bi kod svih pacijenata posle drenaže simptomi nestali ili se znatno smanjili. Nije bilo pacijenata operisanih klasičnom hiruškom tehnikom.

Zaključak: Ultrazvučno-navođena drenaža i aplikacija kortikosteroidnih preparata je odlično dijagnostičko i terapijsko sredstvo u lečenju Bekerove ciste.

Ključne reči: Bekerova cista, ultrasonografija, drenaža, terapija.

SUMMARY

Introduction: Baker's cyst is a cystic formation of the popliteal fossa filled with synovial fluid and have communication with the knee joint. Knowing the normal anatomy of the knee joint is the key to understanding the clinical picture, differential diagnosis and treatment. The diagnosis of Baker's cyst is based on: clinical examination, radiographic examination of the knee joint, ultrasound examination, computed tomography and nuclear magnetic resonance examination, as well as other diagnostic methods related to the underlying disease of the knee joint and laboratory analyses. Ultrasound examination of the popliteal fossa is the golden standard of examination in the diagnosis of Baker's cyst for several reasons: wide availability, low cost of the examination and verification of fluid in the cyst from possibly solid tissue.

Aim: The objective of this work is to show the importance of ultrasound examination and the technique of ultrasound-guided drainage and corticosteroid application in the treatment of Baker's cyst.

Material and methods: The research included 35 patients diagnosed with Baker's cyst. A clinical, X-ray examination and basic laboratory analyzes were performed on all patients, and on one patient an MRI of the knee joint was performed. All patients underwent drainage and application of corticosteroids under ultrasound control.

Results: There were no complications during the procedure. In 7 patients, the patient's drainage was done twice. In all patients, after drainage, the symptoms disappeared or significantly decreased. There were no patients operated on by classical surgical technique.

Conclusion: Ultrasound-guided drainage and application of corticosteroids is an excellent diagnostic and therapeutic tool in the treatment of Baker's cyst.

Key words: Baker's cyst, ultrasonography, drainage, therapy.

Uvod

Bekerova cista (poplitealna cista, cista zatkolene jame), u daljem tekstu BC, je cistična for-

macija zatkolene jame ispunjena sinovijalnom tečnošću i u komunikaciji je sa kolenim zglobovom. Opisana je prvi put kao distendirana cista m. gastrocnemiusa i m. semimebranosusa u radu Adamsa 1840. godine. Godine 1877. britanski lekar William Baker proučavajući ove ciste je patologiju ovih cisti povezo sa intraartikular-

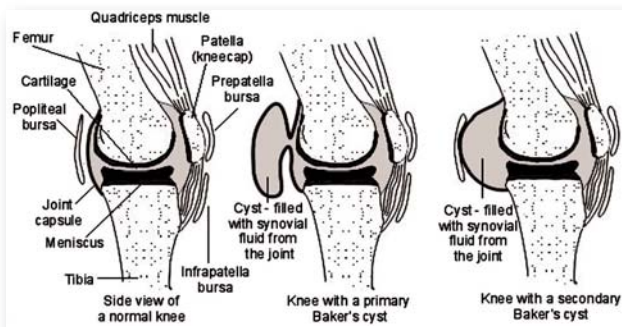
Autor za korespondenciju: Prof. dr Ivica Lalić, ortoped, Univerzitet privredna akademija u Novom Sadu, Farmaceutski fakultet, Novi Sad, Vojvodina, Srbija.
E-mail: ivica.lalic@faculty-pharmacy.com

nom patologijom [1]. Prevalenca ovog oboljenja varira u literaturi 10-41% odraslog stanovništva, dok je kod dece znatno ređa 1,4-4,3% [2].

Patogeneza i klinička slika Bekerove ciste

Poznavanje normalne anatomije kolenog zgloba je ključ razumevanja kliničke slike, diferencijalne dijagnoze i lečenja BC [3].

Čvrsta kapsula kolenog zgloba pokriva zadnju stranu kolenog zgloba dajući joj mehaničku stabilnost. Kapsula je obavijena iznutra sinovijalnom membranom u potpunosti i ponaša se kao jedinstvena celina te nema komunikacije unutrašnjosti zgloba sa tkivima zatkolene jame. U tkivu zatkolene jame nalaze se burze (poplitealna, m. gastrocnemiusa, m. semitendinosusa i druge) čiji broj, oblik i veličina varira, ali ove burze nemaju nikakvu komunikaciju sa intraartikularnim prostorom kolenog zgloba (slika 1).

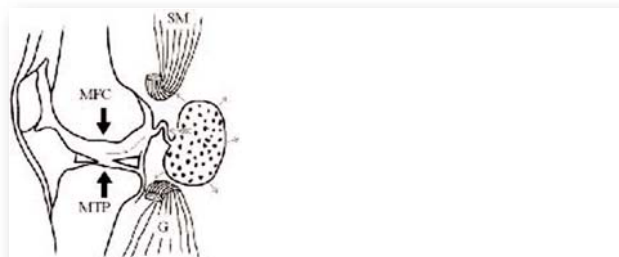


Slika 1. Diferencijalna dijagnoza sinovijalnih cističnih formacija zatkolene jame

BC nastaje kada intraartikularni pritisak u kolenom zglobu nadjača mehaničku stabilnost kapsule kolenog zgloba i tečnost počne da prodiru u poplitealnu jamu. Organizam vremenom formira tanki cistični omotač sa sinovijalnom tečnošću u sredini. Klasična primarna BC komunicira sa intrartikularnim prostorom kolenog zgloba kroz tanki otvor ili manji kanal (slika 2).

Punjenje BC sinovijalnom tečnošću nastaje jakim intraartikularnim pritiskom, nastalim pritiskom kondila femura na tibijalni plato sa medijalne strane kolena. Većina tečnosti u BC iscuri polako kroz tanki semipermeabilni omotač koji funkcioniše slično sinovijalnoj membrani, samo u pravcu iz ciste ka spoljnoj sredini, pa se tečnost u BC vremenom zgušnjava i postaje gusta ili slična gelu. U sinovijalnoj tečnosti uvek

ima manje ili veće količine fibrina koji pluta u obliku loptica. Intraartikularni pritisak u kolenom zglobu je uvek veći nego u cisti, a loptice fibrina najčešće zablokiraju put tečnosti nazad u kolenu zglob, pa zbog toga tanki kanal BC funkcioniše kao Bunzenova ili valvula sa kuglicom te se sinovijalna tečnost uvek kreće samo ka BC. Ovako nastaje klasična ili primarna BC. Ona je uvek idiopatska i nema za prateće stanje bolest kolenog zgloba, ređa je kod odraslih a česta kod dece (do 60% dečjih BC). Nekada je teško izdiferencirati mesto komunikacije čak i savremenim dijagnostičkim metodama.



Slika 2. Valvularni mehanizam nastanka BC: (MFC - medijalni femoralni kondil, MTP - medijalni tibijalni plato, SM - m. semimembranosus, G - m. gastrocnemius)

Sekundarna BC nastaje sa jakim intraartikularnim pritiskom i hiperprodukcijom sinovijalne tečnosti kod bolesti kolenog zgloba i komunicira sa kolenim zglobom većim otvorom u kapsuli, ali bez valvularnog mehanizma, ili je kompletna kapsula distendirana pa ima oblik BC, (Slika 1). Omotač ciste je često duplikatura sinovije iz kolenog zgloba. Česta je kod degenerativnih i reumatskih bolesti kolena, psorijatičnog i hiperuricičnog artritisa kolenog zgloba [4]. Ovaj tip BC je ujedno i najčešći.

Ganglioni (higromi) poplitealne jame i gastrocnemijus - semimembranosus burze nisu BC, mada im je klinička slika i način lečenja dosta sličan.

BC često ne daje nikakav klinički simptom [5]. Manje ciste se ni kliničkim pregledom lekara ne pronadu i to često u gojaznih ljudi sa bogatim masnim tkivom poplitealne jame. BC se pronadu slučajno pronalaze UZ, CT ili MR pregledom kolenog zgloba iz drugih razloga pregleda, obično u sklopu primarne bolesti ili povrede kolena. Kod dece BC se javlja najčešće između 3. i 7. godine a kod odraslih obično posle 35. godine.

Početni simptomi mogu biti raznoliki: povremeni ili stalni otok zatkolene jame ili celog kolena, zatezanje pozadi kolena prilikom stajanja, otežano savijanje kolennog zgloba, manja povremena bolna osetljivost, trnjenje noge prilikom čučanja i drugi. Pacijenti se najčešće javljaju na pregled kada primete jajoliki otok u zatkolenoj jami. Ukoliko se radi o sekundarnoj BC, kliničkom slikom dominiraju simptomi osnovnog oboljenja kolena. BC u dečjem uzrastu obično ne daje nikakve kliničke simptome ili daje blage nespetsične simptome koji su ranije navedeni [2]. Otok obično primete roditelji ili samo dete kada se i javi na pregled.

Prirodni tok kliničke slike BC se razlikuje od vrste BC i uzrasta pacijenta. Kod dece u preko 80% slučajeva dolazi do spontane regresije bolesti u nekoliko meseci ili godinu dana ili do značajnog smanjenja veličine BC. Kod odraslih, primarna BC spontano raste pa veliku BC ili BC sa izraženim simptomima treba lečiti. Sekundarnu BC treba lečiti u sklopu osnovnog oboljenja kolena. BC može povećati rizik od nastanka duboke venske tromboze, jer mehanički potiskuje krvne sudove poplitealne jame, što može biti opasno naročito kod patološki izmenjenih krvnih sudova. Opisani su i slučajevi neuropatije živaca potkolenice.

Jedna od dvadeset Bekerovih cista prilikom savijanja kolena obično prsne. U zavisnosti od veličine BC momenat izlivanja tečnosti i prolazak naniže u strukturu potkolenice daje otok i bol potkolenice, a nekada simulira i duboku vensku trombozu [6].

Dijagnoza BC postavlja se na osnovu [7]:

- kliničke slike,
- RTG pregleda kolennog zgloba,
- ultrazvučnog pregleda (UZ),
- kompjuterizovane tomografije,
- nuklearne magnetne rezonance,
- drugim dijagnostičkim metodama vezanim za osnovno oboljenje kolennog zgloba,
- laboratorijskim analizama.

Diferencijalna dijagnoza

- ganglion (higrom) poplitealnih burzi,
- cista medijalnog meniskusa,

- aneurizma i pseudoaneurizma poplitealne arterije,
- sinoviosarkom,
- miksoidni liposarkom,
- duboka venska tromboza.

Laboratorijske analize

Ne postoje specifične laboratorijske pretrage vezane za primarnu BC. Treba obratiti pažnju na dečje BC jer mogu biti početak juvenilnog reumatoidnog artritisa (IRA) te se savetuje laboratorijska dijagnostika u pravcu reumatoloških oboljenja [2]. Laboratorijske pretrage vezane za sekundarnu BC se rade u sklopu dijagnostike primarnih oboljenja kolennog zgloba ako su potrebne (reumatološka oboljenja, septična stanja i dr.)

Cilj rada

Cilja rada je prikazati značaj UZ pregleda u dijagnozi i tehniku ultrazvučno navođene drenaže i aplikacije kortikosteroida u lečenju BC.

Materijal i metode

Istraživanjem je obuhvaćeno 35 pacijenata sa prethodno dijagnostikovanom BC. Kod svih pacijenata je urađen klinički pregled, primarni UZ pregled, RTG kolena, osnovne laboratorijske analize i na kraju lečenja ponovni UZ kolena. Kod jednog pacijenta je zbog nejasne dijagnostičke situacije učinjena MRI kolena. Kod dece smo zahtevali prethodni pregled pedijatra da bi se eventualno eliminisalo moguće sistemsko oboljenje u smislu juvenilnog reumatoidnog artritisa. Kod svih pacijenata po urađenoj dijagnostici je urađena drenaža BC i aplikacija depo preparata kortikosteroida pod kontrolom UZ. Za UZ pregled upotrebljavane su linearne sonde 5 ili 7 MHz u modu aparata MSK (musculocutaneus) ili orthopedic.

Prikaz tehnike drenaže i aplikacije leka

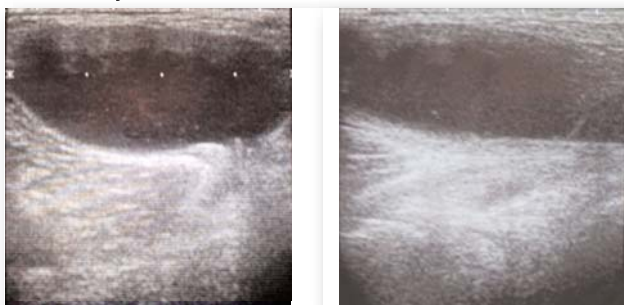
Svi pacijenti su dovođeni u ventralni položaj na stolu i prvo im je urađen UZ pregled obično jajolike BC koja se najčešće može palpirati u zatkolenoj jami (slike 3, 4). Po dobijanju karakterističnog UZ nalaza, pronalazili smo ventilni mehanizam (ukoliko je moguće) (slika 5).



Slika 3. Spoljašnji izgled BC, jajoliki otok u predelu zatkolene jame



Slika 4. Ventralni položaj pacijenta i standardan pregled zatkolene jame linearnom sondom 7 MHz



Slika 5. Unilokularna jasno ograničena hipoehogena formacija BC u A) poprečnoj i B) uzdužnoj projekciji sa efektom opalescencije zbog zgusnute tečnosti, C) strelica pokazuje postojanje valvularnog kanala

Pomoću UZ smo određivali položaj magistralnih krvnih sudova zatkolene jame (slika 6). Po verifikaciji magistralnih krvnih sudova i antiseptičkih procedura na koži uveli smo injekcionu iglu koja se nalazi na špricu unutar BC (slika 7). Aspiracijom sadržaja BC obično se do-

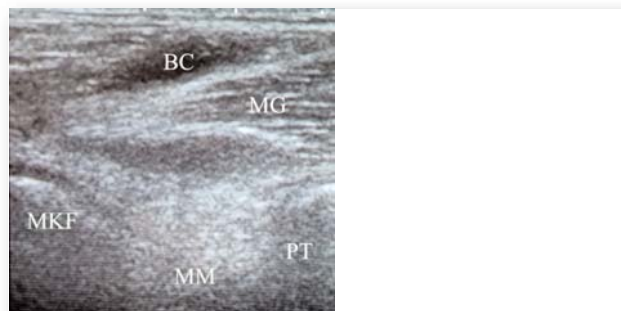
bija nešto gušća tečnost žućkaste boje (sinovijalna tečnost). UZ izgled BC, ventilni mehanizam i izgled tečnosti punktata je izuzetno i dijagnostičko sredstvo koje pomaže i u diferencijalnoj dijagnozi BC.



Slika 6. Verifikacija lokacije krvnih sudova, strelica pokazuje lumen a. popliteae



Slika 7. A) drenaža BC sa dobijanjem klasičnog zgusnutog žutog opalescentnog sadržaja, B) strelica pokazuje vrh igle unutar BC na sonogramu



Slika 8. UZ izgled drenirane BC, MG - m. gastrocnemius, MM - medijalni meniskus, MKF - medijalni kondil femura, PT- plato tibije



Slika 9. Zamena šprica sa kortikosteroidnom injekcijom. Napomena* igla je još u uvek u BC



Slika 10. Previjanje mesta ulaska igle

Po aspiraciji tečnosti, (slika 8), vršila se pažljiva zamena injekcionog šprica dok je igla u BC, i plasiran je drugi špric sa preparatom kortikosteorida, (slika 9) čija se sadržina aplikuje unutar BC. Nakon aplikacije kortikosteorida igla se odstrani a mesto uboda se previje (slika 10).

Rezultati

Istraživanjem je obuhvaćen 31 odrasli pacijent i 4 dece. Svi odrasli pacijenti su imali tegobe tipa: nelagodnosti i/ili pritiska u zatkolenoj jami, povremenog bola u zatkolenoj jami, otežan ćučanj i ograničenje pokreta u kolenom zglobu. Od ukupnog broja odraslih pacijenata, njih 12 (38,70%) imalo je pored tegoba vezanih za BC i uzgredne tegobe vezene za degenerativnu bolest kolena (artrozu) kao što je pojava oticanja kolena (hydrops), ograničenje pokreta u kolenu i radiološki verifikovane znake artroze. Kod dece simptomatologija je bila oskudnija

(vidljiva tumefakcija u zatkolenoj jami, pritisak i/ili bol kod ćučnja), sa velikom zabrinošću roditelja da nešto raste pozadi kolena.

Kod odraslih prosečna starost pacijenata bila je 45,5 godina života, (u rasponu 35-65 godina). Kod dece u našoj seriji prosečna starost bila je 8 godina (7-11 godina starosti). BC bila je zastupljena kod 23 (65,71%) pacijenata ženskog pola i 12 (34,29%) pacijenata muškog pola.

Analizom kompletnih pregleda (klinička slika, RTG i UZ) utvrdili smo da je kod 12 (38,70%) odraslih pacijenata pronađena BC bila sekundarnog tipa, zasnovana na oboljenjima kolenog zgloba tipa degenerativne bolesti hrskavice (primarna artroza). Kod pacijenata osim UZ navođene drenaže i upotrebe kortikosteorida sprovodili smo i neoperativno lečenje artroza (NSAIL, hondroprotektivi i fizikalna terapija).

BC koje su pronađene kod sistemskih oboljenja tipa RA ili nastale na podlozi sekundarnih artroza nisu uključene u seriju. Kod dece nije pronađen nikakav patološki supstrat u kolenom zglobu. UZ pregledom kod 30 (85,71%) pacijenata pronađen je ventilni mehanizam.

Kod svih pacijenata urađena je drenaža BC prethodno opisanom tehnikom. Prilikom izvođenja postupka nije bilo nikakvih komplikacija vezanih za povredu magistralnih krvnih sudova, živaca ili infekcije. Kod 7 pacijenta je drenaža urađena dva puta i to kod pacijenata sa artrozom kolenog zgloba. Kod dece posle drenaže nije bilo recidiva BC.

Kod svih pacijenata su posle drenaže simptomi vezani za BC nestali ili se znatno smanjili. Kod pacijenata sa artrozom kolena nastavljeno je dalje lečenje artroze. Vreme praćenja i analize pacijenata bilo je najmanje 1 godinu.

Diskusija

Lečenje BC nije urgentno ortopedsko stanje. Čak i retke rupture BC se mogu ambulantno lečiti lekovima za bolove i elastičnim zavojem uz redovno praćenje pacijenta.

Postavlja se pitanje, šta je cilj i kada pristupiti lečenju BC? Naime, primarna BC, ne predstavlja nikakvo specijalno patološko stanje ako

ne uzrokuje veće probleme u smislu bola i ograničenja pokreta i potiskivanja krvnih sudova zbog svoje veličine [8]. U našoj seriji pristupali smo lečenju BC koja je pokazivala jasnu simptomatologiju, bez obzira na to da li smo je lečili kao izolovanu ili uz dodatno lečenje artroze kolena.

UZ pregled za dijagnostikovanje i lečenje BC danas predstavlja zlatni standard, jer može pokazati UZ promenjenu anatomiju, odrediti veličinu i obim BC unutar zatkolene jame i pomoću UZ se mogu aplikovati određeni lekovi unutar BC [9]. U našoj seriji metodom UZ smo jasno određivali veličinu i obim BC, prikazivali ventilni mehanizam u najvećem broju slučajeva i pod kontrolom UZ prvo radili drenažu ciste i dobijali karakterističnu sinovijalnu tečnost iz BC, (taj nalaz nam je pomogao dodatno u diferencijalnoj dijagnozi). Takođe pomoću UZ smo mogli da jasno utvrdimo položaj krvnih sudova i položaj injekcione igle u odnosu na njih, kao i da sigurno uvedemo iglu u BC. Na taj način smo izbegavali oštećenja magistralnih krvnih sudova zatkolene jame i bili sigurni da će se lek aplikovati unutar BC.

Posle drenaže i izmene šprica sa jasno utvrđenim položajem igle, unutar BC smo aplikovali kortikosteoride dugog dejstva. Pored kortikosteroidnih preparata koji se upotrebljavaju izolovano (bez obzira na to da li se radi o primarnoj ili sekundarnoj BC), mogu se upotrebljavati i kombinacije različitih lekova [10, 11]. Ipak na osnovu podataka dobijenih pregledom literature možemo reći da se najčešće posle UZ navođene drenaže u BC uvode kortikosteoridi dugog dejstva.

Upotreba ove metode kod dece se takođe opisuje u literaturi kao redovna procedura [2]. Međutim, nekada je pojava BC uvod u juvenilni reumatoidni artritis pa pre drenaže treba detaljno pregledati decu u tom pravcu.

Savremen pristup lečenju BC upravo predstavlja drenaža pod kontrolom UZ i aplikacija kortikosteorida. BC se jako retko operiše, a kao metode se spominju otvorena ekstirpacija što se danas vrlo retko radi i endoskopska (artroskopska) drenaža i ablacija zidova BC [12].

Skoro svi autori u pregledu literature navode poboljšanje kliničke slike u manjem ili većem obimu, tako da i naša serija ide u tom pravcu. Ponovne drenaže su češće kod pacijenata sa artrozom kolena što je i normalno jer je BC pratna pojava u osnovnoj bolesti (4, 10-12).

Zaključak

Ultrazvučno navođena drenaža i aplikacija kortikosteroidnih preparata je odlično dijagnostičko i terapijsko sredstvo u lečenju BC. U našoj ispitivanoj seriji nismo zapazili niti jednu komplikaciju dok smo sa druge strane postigli značajan terapijski efekat uz 7 recidiva koji se nakon druge punkcije i aplikacije depo – kortiko preparata više nisu ponavljali.

Literatura

1. Baker WM. On the formation of synovial cysts in the leg in connection with disease of the knee-joint. 1877. Clin. Orthop. Relat. Res. 1994; (299): 2-10. Pubmed citation Baker's Cyst/Popliteal Cysts; Baker's Cyst /Popliteal Cysts, Wheelless' Textbook of Orthopaedics.
2. Tessier S, Murphy RJ, Peake KN, Longo S, Erickson-Parsons LA. Baker's Cyst: A Harbinger of Systemic Joint Disease in Children. Clin Pediatr (Phila). 2023 May
3. Herman AM, Marzo JM. Popliteal cysts: a current review. Orthopedics. 2014; 37 (8) : e678-84.
4. Dainese P, Wyngaert KV, De Mits S, Wittoek R, Van Ginckel A, Calders P. Association between knee inflammation and knee pain in patients with knee osteoarthritis: a systematic review. Osteoarthritis Cartilage. 2022; 30 (4): 516-34.
5. Wang JY, Wang K, Yuan T, Liu P, Zhang M. [Diagnosis and therapy of popliteal cyst]. Zhongguo Gu Shang. 2019; 32 (2): 181-85.
6. Nanduri A, Stead TS, Kupsaw GE, DeLeon J, Ganti L. Baker's Cyst. Cureus. 2021; 13 (12): e20403.
7. Bunt CW, Jonas CE, Chang JG. Knee Pain in Adults and Adolescents: The Initial Evaluation. Am Fam Physician. 2018; 98 (9): 576-85.
8. Goto K, Saku I. Ultrasound-guided arthroscopic communication enlargement surgery may be an ideal treatment option for popliteal cysts - indications and technique. J Exp Orthop. 2020; 7 (1): 93.
9. Liu K, Li X, Weng Q, Lei G, Jiang T. Diagnostic accuracy of ultrasound for the assessment of Baker's cysts: a meta-analysis. J Orthop Surg Res. 2022; 17 (1): 535.
10. Fredericksen K, Kiel J. Bedside ultrasound-guided aspiration and corticosteroid injection of a baker's cyst in a patient with osteoarthritis and recurrent knee pain. J Am Coll Emerg Physicians Open. 2021; 2 (2): e12424.
11. Stroiescu AE, Laurinkiene J, Courtney K, Moriarty HK, Kelly IP, Ryan AG. Management of symptomatic

Baker's cysts with ultrasound and fluoroscopic-guided aspiration followed by therapeutic injection with Depomedrone and Bupivacaine leads to a durable reduction in pain symptoms in a majority of patients; A case series and literature review. *Ulster Med J.* 2023; 92 (1): 24-8

12. Wu L, Xu B. An arthroscopic Resection Technique for Popliteal Cysts. *Arthrosc Tech.* 2022; 11 (10): e1827-e1830.

PREGLEDNI RADOVI

Primljeno: 18. VIII 2023.
Prihvaćeno: 22. VIII 2023.

DIREKTNI ORALNI ANTIKOAGULANSI – PREDNOSTI I RIZICI U LEČENJU KARDIOVASKULARNIH BOLESTI

Nikola Kocić, Jelena Dedović, Aleksandar Stanković, Dejan Đokić, Zoran Nikolić

Opšta bolnica Leskovac, Služba za internu medicinu sa dermatovenerologijom, Leskovac, Srbija

SAŽETAK

Direktni oralni antikoagulansi (DOAK) su najnovija grupa antikoagulansa iako skoro 15 godina postoje na tržištu. Trenutno se u Srbiji koriste četiri DOAK: dabigatran, rivaroksaban, apixaban i edoksaban. Ranije su nazivani novi oralni antikoagulansi (NOAK), ali kako se već duže vreme primenjuju prikladniji naziv je DOAK, koji se odnosi na direktno dejstvo na koagulacionu kaskadu. U poređenju sa varfarinom, DOAK imaju brže dejstvo i relativno kraći poluživot. Brzo dejstvo ovih lekova je prednost sa aspekta efikasnosti antikoagulantnog efekta, dok kratak poluživot odnosno brz prestanak antikoagulantog dejstva je prednost u pogledu bržeg saniranja eventualnih komplikacija ovih lekova, pre svega krvarenja. Rutinsko praćenje i prilagođavanje doze DOAK je manje važno nego za varfarin, pošto oni imaju bolju predvidljivu antikoagulacionu aktivnost. Učestalost upotrebe ovih lekova je sve veća, pogotovu u bolesti nevalvularne atrijalne fibrilacije i akutnog venskog tromboembolizma gde su prema najnovijim preporukama u prvoj liniji u odnosu na vitamin K antagoniste (VKA). To su jako potentni antikoagulansi i prilikom propisivanja potrebno je imati u vidu bubrežnu funkciju pacijenta, telesnu masu, postojanje mehaničke veštačke valvule i drugih prisutnih komorbiditeta zbog mogućih komplikacija, odnosno ugrožavanja hemodinamskog stanja pacijenta. U zaključku, na bazi procene benefita i rizika primene DOAK, može se reći da je uvođenjem ovih lekova postignut veliki napredak u lečenju bolesti kardiovaskularnog sistema.

Cljučne reči: direktni oralni antikoagulansi, kardiovaskularne bolesti

SUMMARY

Direct oral anticoagulants (DOAC) are the newest group of anticoagulants, although they have been on the market for almost 15 years. Currently, four DOACs are used in Serbia: dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban. They used to be called new oral anticoagulants (NOACs), but since they have been used for a long time, the more appropriate name is DOAC, which refers to direct action on the coagulation cascade. Compared to warfarin, DOACs have a faster onset of action and a relatively shorter half-life. The fast action of these drugs is an advantage in terms of the effectiveness of the anticoagulant effect, while the short half-life, i.e., the rapid cessation of the anticoagulant effect, is an advantage in terms of faster treatment of possible complications of these drugs, primarily bleeding. Routine monitoring and dose adjustment of DOACs is less important than for warfarin, as they have better predictable anticoagulant activity. The frequency of use of these drugs is increasing, especially in non-valvular atrial fibrillation and acute venous thromboembolism. According to the latest recommendations, they are in the first line compared to vitamin K antagonists (VKA). These are very potent anticoagulants. During the prescription these drugs it is necessary to take into account the patient's renal function, body weight, the presence of a mechanical artificial valve and other comorbidities due to possible complications, i.e. jeopardizing the patient's hemodynamic condition. In conclusion, based on the assessment of the benefits and risks of the use of DOAC, it can be said that with the introduction of these drugs, great progress has been achieved in the treatment of diseases of the cardiovascular system.

Key words: direct oral anticoagulants, cardiovascular diseases

Uvod

Nevalvularna atrijalna fibrilacija (NVAF) i akutni venski tromboembolizam (VTE) su bolesti u kardiološkoj praksi koje su povezane sa visokom stopom mortaliteta i morbiditeta jer imaju zajedničku karakteristiku da kao komplikacije tih bolesti nastaju tromboze.

Sagledavanje pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom (AF) i VTE je vrlo kompleksno i zahteva široki terapijski pristup. Zajedničko za terapiju NVAF i VTE je uvođenje antikoagulantne terapije.

Više od 50 godina su varfarin i acenokumarol kao antagonisti vitamina K (VKA) bili zlatni standard za oralnu antikoagulantnu terapiju. Iako imaju dokazane efekte, ipak imaju i brojne nedostatke kao što su: uzak terapijski opseg,

Adresa autora: Dr Nikola Kocić, internista, Služba za internu medicinu sa dermatovenerologijom, Opšta bolnica Leskovac, Leskovac, Srbija.

E-mail: dr.kocić@gmail.com

spor početak dejstva, interakcije sa brojnim lekovima i hranom, kao i komplikovan čest monitoring dejstva preko faktora koagulacije, pre svega putem International normalized ratio (INR). Ovi nedostaci su inicirali razvoj novih antikoagulansa- novih nevitamin K antagonista ili direktnih oralnih antikoagulansa (DOAK) [1]. U praksi se sve više upotrebljava naziv DOAK, zbog toga što ovi lekovi direktno deluju na koagulacionu kaskadu i više nisu novi, jer su već duže vreme u upotrebi.

Lečenje AF i VTE

Kod NVAF svaka pretkomorska fibrilacija koja traje duže od 30 sekundi, zabeležena na EKG-u ili 24h Holteru EKG-a, zahteva antikoagulantnu terapiju i ona predstavlja prvu liniju terapije.

Prilikom uvođenja antikoagulantne terapije izračunava se CHA2DS-VASc Score koji služi za predikciju rizika od moždanog udara u AF (tabela 1) i HAS-BLED skor koji služi za predikciju rizika od krvarenja u AF (tabela 2). Ovi skorovi pomažu u odluci o započinjanju antikoagulantne terapije.

Tabela 1. CHA2DS-VASc Skor

Faktori rizika i definicije	Dodeljeni poeni
C Kongestivna srčana insuficijencija Klinička srčana insuficijencija, ili objektivni dokaz umerene ili značajne disfunkcije LK, ili hipertrofična kardiomiopatija	1
H Hipertenzija ili na antihipertenzivnoj terapiji	1
A Godine 75 ili stariji	2
D Dijabetes mellitus Terapija oralnim hipoglikemicima i/ili insulinom ili glikemija naštae >125 mg/dL (7 mmol/L)	1
S Moždani udar Prethodni moždani udar, TIA ili tromboembolizam	2
V Vaskularna bolest Angiografski značajna koronarna bolest, prethodni IM, periferna arterijska bolest ili aortni plak	1
A Godine 65-74	1
Sc Pol (ženski)	1
Maksimalni skor	9

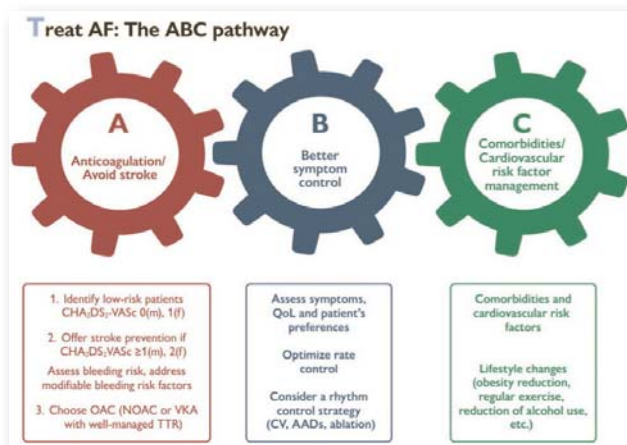
TIA = tranzitorni ishemijski atak; LK = leva komora; IM = infarct miokarda.

Tabela 2. HAS-BLED Skor

Faktori rizika i definicije	Dodeljeni poeni
H Nekontrolisana hipertenzija Sistolni pritisak >160 mmHg	1
A Abnormalna bubrežna i/ili hepatička funkcija Dijaliza, transplantacija, serumski kreatinin >200 µmol/L, ciroza, bilirubin > x2 ULN, AST/ALT/ALP > 3 ULN.	po 1 poen za sve
S Moždani udar Prethodni ishemijski ili hemoragijski ^a moždani udar.	1
B Istorija krvarenja ili predispozicija Prethodno veliko krvarenje ili anemija ili teška trombocitopenija.	1
L Labilan INR ^b TTR <60% godišnje kod pacijenata koji dobijaju VKA.	1
E Starost Godine >65 ili ekstremna krhkost.	1
D Lekovi ili preteran unos alkohola Istovremena primena antitrombotičnih lekova ili nesteroidnih antiinflamatornih lekova; i/ili preteran ^c unos alkohola nedeljno.	po 1 poen za sve
Maksimalni skor	9

VKA = vitamin K antagonisti; TTR = Time in therapeutic range-vreme u terapijskom opsegu; AST = aspartat aminotransferaza; ALT = alanin aminotransferaza; ALP = alkalna fosfataza; ULN = gornja granica normale
^aHemoragijski moždani udar takođe bi nosio 1 poen pod kriterijumom 'B';
^bJedino relevantno ako pacijent prima VKA,
^cPrekomerno unošenje alkohola se definiše kao povećan unos (>14 jedinica nedeljno), gde kliničar proceni da bi to moglo imati uticaj na zdravlje ili rizik od krvarenja.

Antikoagulantna terapija je, uz bolju kontrolu simptoma i lečenje komorbiditeta, deo tzv ABC puta lečenja koji je prezentovan u najnovijim preporukama za lečenje AF iz 2020. godine (slika 1) [2].



Slika 1. ABC put lečenja atrijalne fibrilacije

PTE po najnovijim preporukama, u zavisnosti od toga da li se javlja prvi put ili se već dešavao u životu, zahteva primenu antikoagulantne terapije. U preporukama se favorizuje upotreba DOAK u odnosu na VKA. Kod prve epizode VTE koji je doveo do plućne tromboembolije

antikoagulantna terapija se uvodi najmanje 3 meseca od neželjenog događaja, a ukoliko se VTE javljao i ranije onda je potrebna doživotna antikoagulantna terapija [3].

Mehanizam dejstva VKA i DOAK

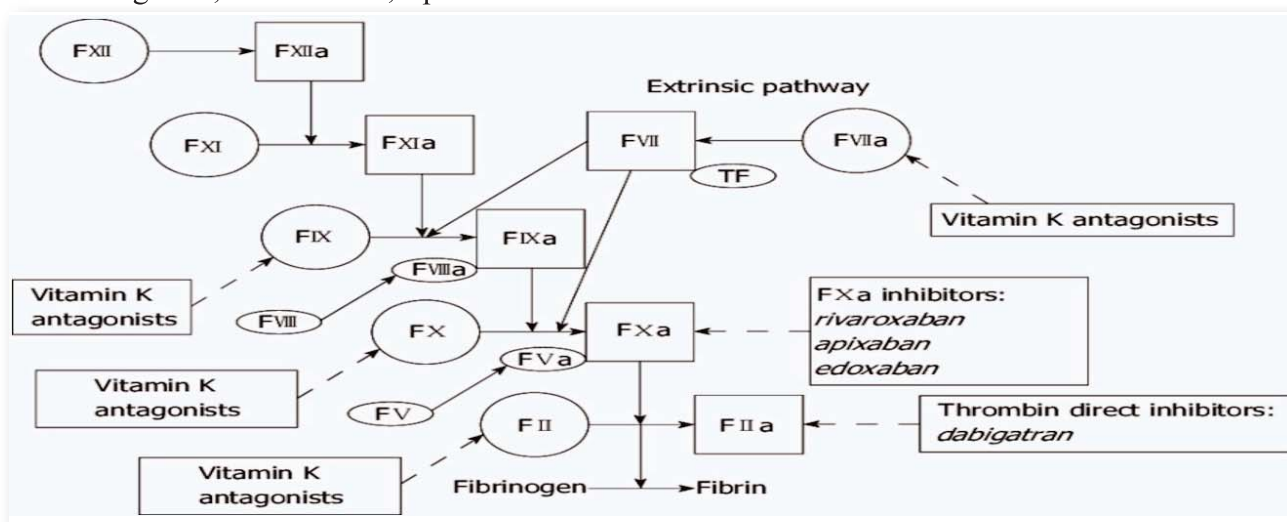
Varfarin kompetitivno inhibira kompleks 1 epoksi reduktaze vitamina K (VKORC1), esencijalni enzim za aktiviranje vitamina K dostupnog u telu. Ovim mehanizmom varfarin može iscrpeti rezerve vitamina K i na taj način smanjiti sintezu aktivnih faktora zgrušavanja. Hepatična sinteza faktora koagulacije II, VII, X, proteina C i S je zavisna od prisustva vitamina K.

DOAK deluju pomoću dva različita mehanizma. Na osnovu toga, podeljeni su kao direktni inhibitori trombina i direktni inhibitori faktora Xa. Prva grupa lekova inhibira koagulaciju direktnim vezivanjem za trombin i sprečava stvaranje fibrina ograničavajući trombin da razbije fibrinogen. Druga grupa inhibira faktor Xa koji je serinska preteaza slična tripsinu, koji igra ključnu ulogu u kaskadi koagulacije krvi i ima glavnu ulogu u povezivanju unutrašnjih i spoljašnjih puteva koagulacije. Ovi agensi se vezuju direktno za faktor Xa i sprečavaju razlaganje protrombin do trombina. (slika 2) [4].

DOAK deluju direktno na koagulacionu kaskadu. Na faktor Xa deluju lekovi iz grupe Rivaroxabana, Apixabana i Edoxabana, pa otuda oni svi u svom nazivu imaju kombinaciju slova Xa. Dabigatran, rivaroxaban, apiksaban i edo-

ksaban su lekovi iz grupe DOAK koji su registrovani u Srbiji. Dabigatran se reverzibilno vezuje za aktivno mesto na molekulu trombina, sprečavajući trombinom posredovanu aktivaciju faktora koagulacije. Maksimalna koncentracija u plazmi i maksimalni klinički efekat postiže za 2 h i manje. Poluvreme života u plazmi je manje od 12 h, te je i doziranje dva puta dnevno. Izlučivanje leka je preko bubrega, tako da bubrežno oboljenje može dovesti do akumulacije leka u organizmu. Doziranje Dabigatrana u NVAF je 2 puta dnevno od 150 mg. Kod osoba starijih od 80 godina, kod osoba sa povećanim rizikom od krvarenja ili istovremenom upotrebom Verapamila u terapiji doza je dva puta dnevno od 110 mg. Kod pacijenata koji su u renalnoj insuficijenciji dozu je potrebno prilagoditi [5]. Najčešći neželjeni efekat je krvarenje. Japanska studija iz 2023. godine pokazuje da dugotrajna upotreba dabigatrana može izazvati težak ezofagitis koji se može potvrditi ezofagoduodenoskopijom u vidu plavičaste diskoloracije ezofagusa (slika 3), edemom sluzokože, delimičnim suženjem i uzdužnim naborom (slika 4), koje se klinički manifestuju u vidu anoreksije i stezanja u grudima. Zbog toga je učinjena zamenom drugim DOAK (edoxaban). Nakon mesec dana praćenja stanja pacijenta promene su se povukle kao i tegobe pacijenta [6].

Rivaroxaban je oralni lek, selektivni, reverzibilni, dozno zavisni, direktni inhibitor faktora Xa. Studija Kubitza i saradnika [7] pokazala je da nakon jednokratne doze oralnih tableta riva-

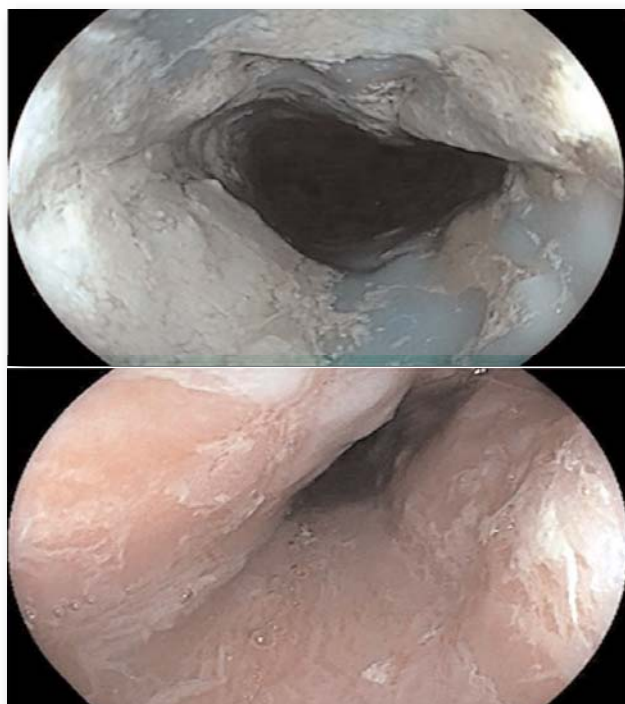


Slika 2. Mehanizam dejstva VKA i DOAK u koagulaciji

roksabana (30 mg, 40 mg ili 50 mg) natašte, apsorpcija je bila brza i maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) je postignuta nakon 2 sata. Doze od 30 mg i 40 mg su bile dobro tolerisane, dok su neželjeni efekti bili povećani kod grupe koja je koristila dozu od 50 mg. Weinz i saradnici [8] su pokazali da se izlučivanje kod ljudi odvija pretežno putem bubrega (66%) i u manjoj meri putem fekalnih/bilijarnih puteva (28%), merenjem radioaktivnosti povezane sa rivaroksabanom. Dnevna doza je 20 mg. Potrebno je redukovati dozu leka na 15 mg dnevno kod CCr 15-49 ml/min. Neželjeni efekti: krvarenje, hepatotoksičnost koja se ogleda u skoku vrednosti enzima alanin transaminase (ALT) u prvih 20 dana terapijske upotrebe. Vrednosti enzima mogu da budu i do tri puta uvećane [9].



Slika 3. Kapsula dabigatrana 110 mg koji sadrži indigo carmine



Slika 4. Cervikalni i gornji torakalni deo jednjaka sa plavim pigmentacijama, edematoznim promenama, delimičnim suženjem i uzdužnim zadebljanjem nabora jednjaka (a). Edematozne promene, delimično suženje i uzdužne erozije celom dužinom jednjaka (b)

EINSTEIN DVT i ENSTEIN PE studije [10] su upoređivale efikasnost i sigurnost rivaroksabana u odnosu na niskomolekularni heparin-low molecular weight heparin (LMWH) i VKA za akutni tretman simptomatske duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije. Rivaroksaban je pokazao sličnu efikasnost, sa znatno manje epizoda krvarenja. Kod tretmana DVT ili plućne embolije uzima se doza od 15 mg dva puta dnevno 21 dan, a nakon toga doza od 20 mg.

Rivaroksaban je jedini DOAK koji je indikovano za prevenciju aterotrombotskih događaja nakon akutnog koronarnog sindroma sa povišenim markerima nekroze miokarda. Male doze rivaroksabana od 2,5 mg u kombinaciji sa acetylsalicylic acid i klopidogrelom su pokazale dobre rezultate sa malim rizikom od krvarenja, što može biti potencijalni benefit u terapiji akutnog koronarnog sindroma [11].

Nakon uzimanja leka apixabana koncentracija leka se postiže za 3-4 sata, nezavisno od obroka. Poluživot apixabana je 12 h. Eliminise se putem fecesa i urina. Postoje doze od 2,5 mg i 5 mg. Doza leka će zavistiti od indikacije, godine pacijenta, klirensa kreatinina i telesne težine (body mass index - BMI). Pacijent sa DVT i PTE zahteva dozu leka od 10 mg dva puta dnevno, 7 dana, a potom dozu od 5 mg, dva puta dnevno. Kod pacijenata sa NVAF preporučena doza je 5 mg, dva puta dnevno. Kod pacijenata sa bubrežnom slabošću, niskom vrednošću klirensa kreatinina i niskom telesnom masom ispod 60 kg potrebno je smanjiti dozu leka sa 5 mg na 2,5 mg dva puta dnevno. Najčešći neželjeni efekat je krvarenje [12].

Monitoring DOAK

Generalno, antikoagulacioni monitoring DOAK nije potreban. Ipak, neka stanja kao što je bubrežna ili hepaticna insuficijencija, potencijalna interakcija sa pojedinim lekovima ili potreba za hitnom hirurškom intervencijom zahtevaju monitoring [13].

Koagulacioni efekat dabigatrana može da se prati kontrolisanjem aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTT), ekarin vremena koagulacije (ECT) i protrombinskim vre-

menom (PT). Svi pomenuti testovi su produženi kod pacijenata koji uzimaju Dabigatran. Upotreba aPTT kod pacijenata koji uzimaju dabigatran je od koristi u hitnim stanjima, da bi isključili potencijalne ostatke antikoagulantnog dejstva i pomaže nam u odluci za započinjanje hirurških intervencija [14]. Koagulacioni efekat rivaroxabana može da se prati kroz protrombinsko vreme, INR, aPTT i aktivnost anti faktora Xa.

Apixaban produžava PT i aPTT samo u su-prafarmakološkim koncentracijama.

Edoxaban produžava PT i aPTT, ali na varijabilni način. Ne postoje relacije u odnosu na rizik od krvarenja.

Tabela 3. Upotreba DOKA u odnosu na renalnu funkciju

CrCl	Dabigatran	Rivaroxaban	Edoxaban	Apixaban
≥50 ml/min	2 x 150 mg	20 mg	60 mg	2 x 5 mg ili 2 x 2,5 mg ^a
50-30 ml/min	2 x 150 mg ili 2 x 110 mg ^b	15 mg	30 mg	2 x 5 mg ili 2 x 2,5 mg ^a
30-15 ml/min	Ne	15 mg	30 mg	2 x 2,5 mg
Dijaliza	Ne	Ne	Ne	Ne

CrCl- klirens kreatinina; ^a - 2x2,5 mg kod prisutna 2 od tri slučaja: godine starosti > 80 godina, telesna težina ≤60 kg ili CrCl ≥1,5 mg/dl. ^b - druga doza leka može biti prilagođena u slučaju telesne težine ≤60 kg ili je pacijent na terapiji potentnih P-Gb inhibitora

Lekovi iz grupe DOAK takođe interferiraju sa testovima za trombofiliju. Prisustvo ovih lekova u krvi daje lažno pozitivni lupus antikoagulans kao i protein C i protein S aktivnost u krvi. Zbog toga se preporučuje obustava DOAK najmanje 24 h pre izvođenja ovih testova. Lekovi iz grupe DOAK ne reaguju sa genetskim testovima na trombofiliju (faktor V i polimorfizam faktora II). Potencijalni rizik od krvarenja mora stalno da se upoređuje sa rizikom od tromboze pre nego da se prekine upotreba DOAK pre hirurške intervencije. Za zakazane, elektivne, operacije ili invazivne procedure koje imaju manji rizik od krvarenja moraju se poštovati određeni vremenski intervali koji moraju da prođu od prekida uzimanja DOAK do same intervencije. Poslednja doza rivaroxabana, apixabana i edoxabana mora da se uzme 24-36 h pre intervencije, dok poslednja doza dabigatrana se uzima 24-72 h pre intervencije. Postoperativno se doza

leka uzima nakon adekvatno završene hemostaze. Ukoliko je elektivna procedura srednjeg ili visokog rizika za krvarenje, lekovi iz grupe DOAK-a treba da se ukinu do 5 dana pre same procedure. Zbog farmakokinetičkih svojstava leka nema potrebe da se za to vreme preklapa sa LMWH [15].

U tabeli 3. prikazana je doza DOAK kod pacijenata sa različitim vrednostima klirensa kreatinina [16].

Zbrinjavanje neželjenih krvarenja

U pogledu lečenja komplikacija DOAK poput krvarenja iz gastrointestinalnog trakta najbolji antidot je vreme zbog kratkog poluživota leka, dok se koncentracije protrombinskog kompleksa i antidoti daju samo u intenzivnijim perzistentnim krvarenjima, što su i preporuke Evropskog udruženja za gastrointestinalnu endoskopiju [17].

Idarucizumab je humano monoklonsko antitelo koje se veže specifično za dabigatran i poništava odmah antikoagulantni efekat [18].

Andexanet alfa je rekombinantni faktor Xa vezujući antidot koji u momentu blokira antikoagulantni efekat [19].

Studije koje su sproveli Graham saradnici [20] koristile su podatke zasnovane na starijoj populaciji kod koje je dabigatran bio povezan sa povećanom stopom gastrointestinalnog krvarenja u odnosu na varfarin kod pacijenata sa AF.

Kod pacijenata koji su na DOAK, zbog rizika od gastrointestinalnih krvarenja potrebna je zaštita u vidu korišćenja lekova tipa inhibitora protonske pumpe (IPP). Primena IPP se posebno preporučuje kod visoko rizične grupe pacijenata sa istorijom gastrointestinalnog krvarenja.

Tromboembolizam udružen sa malignim oboljenjem

Pacijenti koji imaju malignu bolest imaju veću mogućnost za nastanak PTE i krvarenja. Hokusai VTE Cancer (Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism) studija [21] koja upoređuje upotrebu edoxabana 60mg dnevno sa dalteparinom 200

IU/kg subkutano dnevno jedan mesec, zatim 150 IU/kg dnevno nakon toga. Edoxaban nije bio inferiorniji u odnosu na dalteparin u pogledu primarne i rekurentne VTE, ali povećava rizik od većeg krvarenja. Anticoagulation Therapy in Selected Cancer Patients at Risk of Recurrence of Venous Thromboembolism je pilot studija koja upoređuje rivaroxavan i standardnu terapiju u VTE (2x15 mg dnevno 21 dan, zatim 20 mg dnevno nakon toga) i delteparin u istoj dozi kao kod Hokusai VTE Cancer studije [22]. Pokazuje smanjenje rekurentne VTE, ali povećava rizik od velikih krvarenja 6 meseci od upotrebe rivaroxabana. The ADAM VTE (Apixaban, Dalteparin, in Active Cancer Associated Venous Thromboembolism) studija je prva studija sa apixabanom koja podržava aktivan tretman VTE povezan sa malignim oboljenjem [23]. Apixaban u dozi od 2x10 mg dnevno/ 7 dana, zatm 2x5 mg dnevno nakon toga, se uporedjivao sa dalterapijom preko 6 meseci. Apixaban je imao sličan efekat u pogledu inicijalnih i većih krvarenja na kraju terapije, ali je sa relativnim rizikom od 74% u redukciji VTE i rekurentnim VTE. Kao odgovor, glavne smernice sada podržavaju upotrebu DOAK u lečenju VTE povezanog sa malignim oboljenjem. Ispitivanja koja su se odnosila na upotrebu DOAK za prevenciju VTE kod pacijenata sa malignim oboljenjem takođe su sprovedena i podržavaju upotrebu ovih agenasa kod ovih pacijenata koji se podvrgavaju ambulantnoj hemoterapiji sa srednje visokim rizikom od VTE i niskim rizikom od krvarenja. Kako trenutna praksa u velikoj meri favorizuje LMVH i VKA, ova nova i ubedljiva ispitivanja koja podržavaju upotrebu DOAK verovatno će poslužiti da izazovu promenu paradigme u standardima prakse među ovom rastućom populacijom kompleksnih pacijenata.

Zaključak

Sa pojavom DOAK ne samo u kardiološkoj praksi već i u ostalim bolestima koje zahtevaju antikoagulantnu terapiju je mnogo olakšan posao lekaru koji kontroliše pacijenta. Ranije, u eri antagonist vitamina K, koji su bez sumnje dobri lekovi, pacijenti su morali da se dobro

edukuju i drže pravila kako bi ostali u dobrom terapijskom opsegu. U svakodnevnoj praksi se često dešavalo predoziranje antagonistima vitamina K i posledične komplikacije. Sa druge strane je postojao i veliki broj subdoziranja koje takođe dovodi do komplikacija. Lakše doziranje DOAK (jednom ili dva puta dnevno) i smanjene interakcije sa drugim lekovima i hranom, nesumnjivo olakšavaju komplijansu pacijentima i kliničarima. Sa novijim istraživanjima se upotreba DOAK proširuje i na druge indikacije.

Postoje indikacije gde antagonisti vitamina K i dalje imaju prednost u odnosu na DOAK. Pacijenti sa AF i pridruženim valvularnim oboljenjem su kandidati za VKA. Kod pacijenata koji imaju mehaničku veštačku valvulu i AF, ispitivanja su potvrdila da se upotrebom DOAK povećava rizik od tromboze valvule i krvarenja. Tu prednost u antikoagulantnoj terapiji imaju VKA. Biološka valvula se smatra manje trombogenom. Upotreba DOAK kod pacijenata sa biološkom valvulom se još uvek smatra „sivom zonom“ u kliničkoj upotrebi. Kod mehaničkih veštačkih valvula ili mitralne stenozе lek izbora su VKA.

Na bazi procene benefita i rizika primene DOAK, može se izvesti zaključak da je uvođenjem ovih lekova postignut veliki napredak u lečenju bolesti kardiovaskularnog sistema u pacijenata sa pravilno postavljenim indikacijama za njihovu primenu.

Literatura

1. Weitz JI, Eikelboom JW, Samama MM. New Antithrombotic Drugs. Chest. 2012 Feb; 141 (2): e120S-e151S.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European Heart Journal. 2021 Feb 1;42 (5): 373-498.
3. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G, Harjola V, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). European Heart Journal. 2020 Jan 21; 41 (4): 543-603.
4. Volonghi I. Secondary prevention of ischaemic stroke. WJN. 2013; 3 (4) :97.

5. Comin J, Kallmes D. Dabigatran (Pradaxa). *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012 Mar; 33 (3): 426-8.
6. Araki T, Hayashi K, Sonoda Y, Honda T, Imamura Y, Koide Y, et al. Dabigatran-induced esophagitis with full circumferential blue pigmentation. *DEN Open.* 2023 Jul 17; 4 (1): e271.
7. Kubitzka D, Becka M, Roth A, Mueck W. Dose-escalation study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in healthy elderly subjects. *Curr Med Res Opin.* 2008 Oct; 24 (10): 2757-65
8. Weinz C, Schwarz T, Kubitzka D, Mueck W, Lang D. Metabolism and excretion of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, in rats, dogs, and humans. *Drug Metab Dispos.* 2009 May ;37 (5): 1056-64
9. Gulseth MP, Michaud J, Nutescu EA. Rivaroxaban: an oral direct inhibitor of factor Xa. *Am J Health Syst Pharm.* 2008 Aug 15 ;65 (16): 1520-9.
10. Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, van Bellen B, Bounameaux H, Brighton TA, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thrombosis Journal.* 2013; 11 (1): 21.
11. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand J, Bhatt DL, Bode C, et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2012 Jan 5; 366 (1): 9-19.
12. Agrawal A, Kerndt CC, Manna B. Apixaban. 2023 Apr 19. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29939687.*
13. Scridon A, Şerban RC. Laboratory Monitoring: A Turning Point in the Use of New Oral Anticoagulants. *Ther Drug Monit.* 2016 Feb; 38 (1): 12-21
14. Shahjouei S, Tsivgoulis G, Bavarsad Shahripour R, Jones GM, Alexandrov AV, Zand R. Safety of Intravenous Thrombolysis among Stroke Patients Taking New Oral Anticoagulants--Case Series and Systematic Review of Reported Cases. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015 Dec; 24 (12): 2685-93.
15. Sié P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau JV, et al. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011 Dec; 104 (12): 669-76.
16. Chen A, Stecker E, A Warden B. Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. *J Am Heart Assoc.* 2020 Jul 7; 9 (13): e017559
17. Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, Camus M, Lau J, Lanas A, et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2021. *Endoscopy.* 2021 Mar; 53 (03): 300-32.
18. Eikelboom JW, Quinlan DJ, van Ryn J, Weitz JI. Idarucizumab. *Circulation.* 2015 Dec; 132(25): 2412-22
19. Heo Y. Andexanet Alfa: First Global Approval. *Drugs.* 2018 Jul; 78 (10):1049-55
20. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation.* 2015 Jan 13; 131 (2): 157-64.
21. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018 Feb 15; 378 (7): 615-24.
22. Young A, Phillips J, Hancocks H, Hill C, Joshi N, Marshall A, et al. OC-11 - Anticoagulation therapy in selected cancer patients at risk of recurrence of venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2016 Apr;140 Suppl 1: S172-3.
23. McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Ashrani A, Tafur A, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost.* 2020 Feb; 1 8 (2): 411-21.

STRUČNI RADovi

Primljeno: 5. IX 2023.
Prihvaćeno: 14. IX 2023.

KONTROLISANA OVARIJALNA STIMULACIJA U VANTELESNOJ OPLODNJI KOD PACIJENATA SA IZRAŽENIM OVARIJALNIM ODGOVOROM

**Sandro Kalember^{1,2}, Filip Katanić^{1,2}, Vesna Kopitović², Stevan Milatović^{1,3},
Aleksandra Trninić Pjević², Marko Bojović¹, Ivica Lalić⁴, Milan Ilić⁴**

¹ Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet Novi Sad, Novi Sad, Srbija

² Specijalna ginekološka bolnica „Feron“, Novi Sad, Srbija

³ Univerzitetski klinički centar Vojvodine, Novi Sad

⁴ Univerzitet Privredna akademija u Novom Sadu, Farmaceutski fakultet, Novi Sad, Vojvodina, Srbija

SAŽETAK

Uvod: Pacijentkinje koje ulaze u proces vantelesne oplodnje delimo u odnosu na primenjenju ovarijalnu stimulaciju na one sa slabim odgovorom (poor responder - PR), normalnim odgovorom (normal responder - NR) i sa visokim ovarijalnim odgovorom (high responder - HR). HR karakteriše preterani i izražen odgovor na uobičajenu hormonsku stimulaciju koji je udružen sa velikim rizikom za razvijanje ovarijalnog hiperstimulacijskog sindroma (OHSS). Izražen broj antralnih folikula (veći od 12), kao i visoka vrednost AMH (iznad 3 ng/ml), predstavlja signifikantan faktor za pripadnost grupi HR, kao i mogućnosti razvijanja OHSS. Personalizovane doze gonadotropina shodno karakteristikama pacijenata, smanjuju rizik od HR, dok će istovremeno omogućiti optimalni broj dobijenih oocita. Startno doziranje gonadotropina uzima u obzir četiri faktora: bazalni FSH, BMI, godine pacijentkinje i broj antralnih folikula. Rekombinantni gonadotropini se favorizuju u kliničkoj praksi, iako istraživanja ne pokazuju bolji ishod u pogledu optimalnijeg broja jajnih ćelija. Antagonistički protokol je pokazao znatnu redukciju OHSS, bez uticaja na stopu živorođenja. GnRHa karakteriše simultani skok LH i FSH, što je slično kao i kod prirodne ovulacije. Po nekim istraživanjima ovakav pristup karakteriše bolja maturacija oocite, a tim i bolja stopa fertilizacije. Međutim, LH skok traje kraće, te stvara deficijentnu lutealnu fazu, pa je segmentacija ciklusa neminovna.

Zaključak: Potrebno je izdvojiti, prepoznati populaciju pacijentkinja koje mogu razviti OHSS, individualizovati dozu terapije stimulacije, tip triggera ovulacije i adjuvantnu terapiju. Ni jedna od strategija u istraživanjima ne eliminiše OHSS u potpunosti, već ide samo u pravcu njegove minimizacije. Pritom, bitno je zadržati uspešnost u pravcu broja dobijenih oocita, njihovog kvaliteta, te stope kliničkih trudnoća i živorođenja na istom nivou kao kod primene konvencionalne stimulacije

Ključne reči: vantelesna oplodnja, kontrolisana ovarijalna stimulacija, hiperstimulacija, OHSS, izražen ovarijalni odgovor.

SUMMARY

Introduction: Patients who enter the process of in vitro fertilization (IVF) are divided in relation to the response to controlled ovarian stimulation into: poor responder - PR, normal responder - NR and high responder - HR. HR is characterized by an excessive response to conventional hormonal stimulation and high risk of developing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). A pronounced number of antral follicles (greater than 12), as well as a high value of AMH (above 3 ng/ml), represents a significant factor for HR group, as well as the possibility of developing OHSS. Personalizing the dose of gonadotropin according to the characteristics of the patients will reduce the risk of HR, while at the same time it will enable the optimal number of oocytes obtained. The starting dosage of gonadotropin takes into four factors: basal FSH, BMI, age of the patient and number of antral follicles. Recombinant gonadotropins are favored in clinical practice, although research does not show a better outcome in terms of an optimal number of eggs. The antagonistic protocol showed a significant reduction in OHSS, without affecting the live birth rate. GnRHa is characterized by a simultaneous surge of LH and FSH, which is similar to natural ovulation. According to some studies, this approach is characterized by a better maturation of the oocyte, and thus a better fertilization rate. However, the LH surge lasts shorter, creating a deficient luteal phase and cycle segmentation is inevitable.

Conclusion: It is necessary to recognize the population of patients who may develop OHSS, individualize the dose of stimulation, the type of ovulation trigger and adjuvant therapy. Research strategies do not eliminate OHSS completely, but have influence on minimization. At the same time, it is important to keep the success in the direction of the number of obtained oocytes, their quality, and the rate of clinical pregnancies and live births at the same level as when using conventional stimulation.

Key words: in vitro fertilization (IVF), controlled ovarian stimulation, hyperstimulation, OHSS, high responder.

Uvod

Od početka primene vantelesne oplodnje postoji podela pacijentkinja u odnosu na primenjenju

nu ovarijalnu stimulacije na one sa slabim odgovorom (poor responder - PR), normalnim odgovorom (normal responder - NR) i sa visokim ovarijalnim odgovorom (high responder - HR). Iako se ovi termini koriste u svakodnevnoj praksi i naučnim istraživanjima, jasna definicija, ni

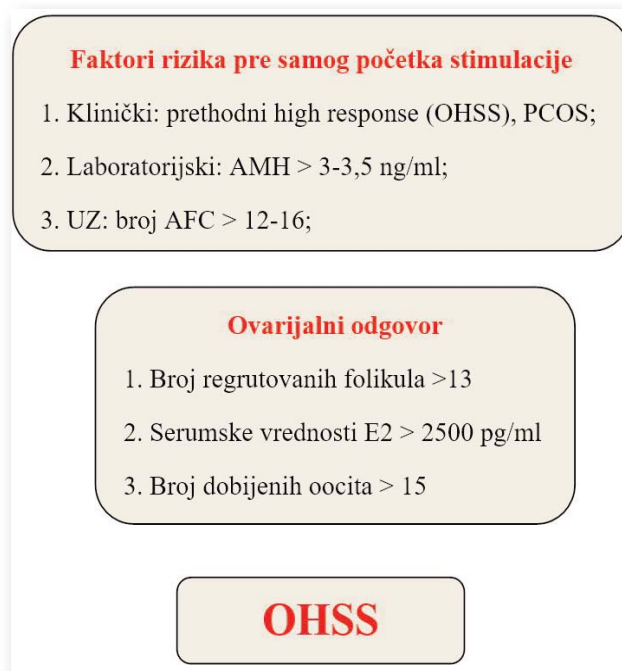
Autor za korespondenciju: Prof. dr Ivica Lalić, Univerzitet Privredna akademija u Novom Sadu, Farmaceutski fakultet, Novi Sad, Vojvodina, Srbija. E-mail: ivica.lalic@faculty-pharmacy.com

za jednu od grupa nije formirana [1]. Grupa PR, definisana kao grupa pacijenata koja ima neadekvatno nizak odgovor na hormonsku stimulaciju, obrađena je u sklopu Bolonja kriterijuma PR. Za razliku od PR, HR nisu dobili jasne smernice o karakteristikama pacijenta koji čine ovu grupu. HR karakteriše preterani i izražen odgovor na uobičajenu hormonsku stimulaciju koji je udružen sa velikim rizikom za razvijanje ovarijalnog hiperstimulacijskog sindroma (OHSS) [2].

Kako jasna klasifikacija ne postoji, potrebno je napraviti razliku između faktora rizika za HR i aktuelnih odgovora na stimulaciju koji ukazuju na isti. Pre samog početka stimulacije, faktore rizike koju ukazuju na mogući HR možemo podeliti na: kliničke, laboratorijske i ultrazvučne. U kliničke faktore spada prethodno postavljena dijagnoza sindroma policističnih jajnika (PCOS), kao i podatak o prethodnom HR i to u smislu broja dobijenih ćelija. Broj jajnih ćelija koji karakteriše HR razlikuje se među studijama. Najniža vrednost koja se smatra HR jeste više od 15 dobijenih jajnih ćelija [3, 4]. U laboratorijske faktore u prvom redu spada serumska vrednost antimileroovog hormona (AMH). Vrednosti AMH koje ukazuju na povećan rizik od HR-a su one veće od 3-3,5 ng/ml ($>21-25$ pmol/l), dok vrednosti veće od 5,6 ng/ml (>40 pmol/l) ukazuju ujedno i na veći rizik od OHSS [2]. Vrednosti Inhibina B u većoj meri koreliraju sa vrednostima AMH, ali bez kliničkog značaja [5]. Ultrazvučni faktori koji ukazuju na mogući HR su broj antralnih folikula AFC (antral follicle count) veći 12-16 po jajniku, kao i morfološka slika policističnog jajnika [6]. Možemo zaključiti da izražen broj antralnih folikula (veći od 12), kao i visoka vrednost AMH (iznad 3 ng/ml), predstavlja signifikantan faktor za pripadnost grupi HR, kao i mogućnosti razvijanja OHSS [7].

Faktori rizika koji ukazuju na mogući HR, a koje uočavamo u toku stimulacije, nakon početka primene gonadotropina su: veći broj regrutovanih folikula, visoke serumske vrednosti estradiola petog/šestog dana stimulacije i veći broj dobijenih jajnih ćelija. Ukoliko je broj regrutovanih folikula na dan primene hCG iznad 13, s

tim da je promer folikula iznad 11 mm, verovatnoća za razvijanje OHSS, signifikantno raste, dok se taj postupak može posmatrati kao izražen ovarijalni odgovor. Sa druge strane ukoliko su isti parametri prisutni 8/9 dan stimulacije hiperstimulacija će se razviti sa još većom verovatnoćom [6]. Ukoliko vrednosti estradiola mereni na dan primene hCG prelaze 2500 pg/ml postupak se posmatra kao HR, dok vrednosti iznad 4000 g/ml ukazuju na izražen rizik od razvijanja OHSS [8]. Svi prethodno spomenuti faktori sa velikom verovatnoćom ukazuju na mogućnost razvijanja HR, dok sa manjom predikcijom mogu ukazati na razvijanje OHSS. Hiperstimulacija predstavlja posledicu koja se neće razviti kod svakog HR, ali je HR jedan od glavnih prediktora OHSS-a [6, 8].



Slika 1. Evaluacija high responsa i OHSS

Klinički pristup

Visoke vrednosti estradiola zabeležene tokom postupka IVF-a mogu biti glavni faktor u patogenezi OHSS ili samo prateći faktor. Patofiziološki efekti estradiola su potvrđeni u vidu inhibicije citokinom posredovane aktivacije endotela. Visoke vrednosti estradiola mogu samo ublažiti inflamaciju i vaskularno „curenje“ proteina, pre nego što će je pogoršati [9]. Istovremeno sa produkcijom visokih vrednosti estradiola, javlja se i simultana produkcija va-

zoaktivnih medijatora, u prvom redu vaskularnog endotelijalnog faktora rasta (VEGF) koji dovodi do povećane kapilarne permeabilnosti. Jedna studija koja je ispitivala administraciju letrazola u lutealnoj fazi u cilju redukovanja vrednosti serumskog estradiola, kod žena koje su razvile rani OHSS, nije uticala na težinu kliničke slike OHSS [10]. Takođe, suplementacija estradiola u lutealnoj fazi nakon administracije hCG-a ne dovodi do povećanog rizika za razvijanje OHSS [11].

Tipovi gonadotropina

Izoforme FSH (follicle-stimulating hormone) zavise od broja mesta na molekulu koji su glikozilirani i broja rezidua sijalinske kiseline koje su spojene na glikozilirana mesta. Što je veća količina sijalinske kiseline, to je kiseliya izoforma FSH. Poznato je da različite izoforme FSH variraju kroz menstrualni ciklus, s tim da se bazne forme najviše sekretuju sredinom ciklusa [12]. Postoje brojna istraživanja koja analiziraju razlike između FSH izoformi, između različitih komercijalnih preparata gonadotropina, kao i razlike između urinarnih i rekombinantnih gonadotropina, kao i njihovog uticaja na ovarijalni odgovor [13]. Iako neke studije govore u pravcu razlike u ekspresiji gena kumulusnih ćelija, kao i poboljšanja stope trudnoća kada se specifična izoforma primenjuje tokom stimulacije, velika Cochrane metaanaliza nije pronašla statističku značajnost u stopi živorođenja kao i incidenci OHSS, bilo da se koristi urinarni ili rekombinantni gonadotropini, te zaključila i da dalja istraživanja na ovu temu neće pronaći nikakvu značajnu razliku u efikasnosti i bezbednosti kada je OHSS u pitanju [14].

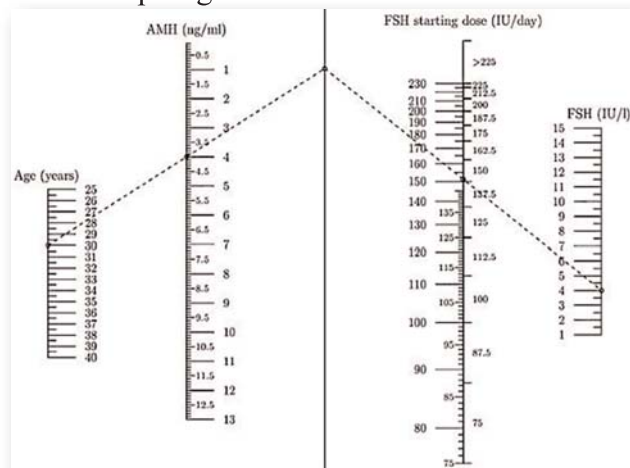
Folitropin delta

Folitropin delta predstavlja humani rekombinantni gonadotropin koji po svom dejstvu i efikasnosti odgovara pređašnjim alfa gonadotropinima. Strukturno i biohemijski on se u potpunosti razlikuje od druge grupe rekombinantnih gonadotropina. Za njega je karakteristična doza koja se personalizuje svakom pacijentu u odnosu na njihovu telesnu masu i AMH. Na nivou ne-

koliko studija koje su objavljena u poslednje vreme, broj OHSS je redukovan za 50% u odnosu na konvencionalne rekombinantne alfa gonadotropine i to 11% na prema 19% ($p=0,021$) za OHSS bilo koje težine, kao i 7,1% na prema 14,1% kod OHSS umerenog do teškog oblika. Svoju efikasnost, u smislu broja dobijenih oocita i stopa živorođenja u odnosu na konvencionalnu terapiju je zadržao [15].

Početna doza gonadotropina

Kako ovarijalni odgovor zavisi od doze gonadotropina, personalizovanje doze gonadotropina shodno karakteristikama pacijenata, smanjuje rizik od HR, dok će istovremeno omogućiti optimalni broj dobijenih oocita. Ustaljeno doziranje startne doze gonadotropina uzima u obzir četiri sledeća faktora: bazalni FSH, BMI, godine pacijentkinje i broj antralnih folikula, kada se posmatra doza rekombinantnog FSH jeste 37,5 IU, kako bi se smanjila mogućnost hiperstimulacije. Jedan od 4 ciklusa stimulacije, u kojima se primenjivala startna doza od 75 IU, morao je da bude otkazan zbog inadekvatnog ovarijalnog odgovora. Do sada je objavljeno nekoliko normograma koji analiziraju različite parametre radi određivanja odgovarajuće startne doze rekombinantnog gonadotropina (grafikon 1) [16]. Svaki od ovih normograma treba da bude prilagođen i centrima koji koriste samo urinarne gonadotropine, jer je različiti sastav FSH izoformi sadržan u njima, te time doza mora biti prilagođena.



Grafikon 1. Nomogram računanja početne doze FSH baziran na godinama pacijentkinje, AFC i bazalnim vrednostima FSH (primer starting dose 125 IU/l)

Doza gonadotropina može biti prilagođena tokom stimulacije, u odnosu na ovarijalni odgovor. Ovo doziranje zavisi i bazira se ili na ultrazvučnom odgovoru, u vidu posmatranja veličine posmatranih folikula, kao i merenjem biohemijskih markera, u prvom redu estradiola [17].

Agonistički ili anatagonistički protokol

Još 1994. godine u jednoj seriji slučajeva je zaključeno da primena GnRH (gonadotropin hormone-releasing hormone) antagonista prevencija prevremeni skok LH (luteinizing hormone) kod žena koji podležu ovarijalnoj stimulaciji. Od tada je zabeležena signifikantna evolucija u razumevanju uloge GnRH antagonista u IVF ciklusima. Prvi Cochrane pregled je podrazumevao pet RCT studija, koje su poredile GnRH antagonističke protokole sa standardnim dugim protokolom koji koriste GnRH agoniste. Rezultati o kojih su došli su niže stope trudnoće kod agonističkog protokola bez razlike u razvijanju OHSS između ova dva protokola [18]. Sledeći Cochrane pregledi su obuhvatili ukupno 27 RCT, te pokazali nižu stopu živorođenja kod upotrebe GnRH antagonista, bez signifikantne redukcije OHSS [19]. Najskoriji pregled koji je uključio 45 RCT, nije pokazao signifikantnu razliku u stopi živorođenja između ova dva protokola, ali je pokazao znatnu redukciju OHSS kod upotrebe GnRH antagonista [20]. Za razliku od dugog protokola gde se početak stimulacije može „namestiti“ u zavisnosti od dužine primene supresije hipofizne osovine, antagonistički protokol se može „naštirati“ pomoću oralnih kontraceptiva. Debata da li upotreba oralnih kontraceptiva pre samog početka stimulacije utiče na ovarijalni odgovor, zavisi od rada do rada. Neka istraživanja u literaturi govore u pravcu niže stope živorođenja, te potrebne veće doze gonadotropina potrebnih prilikom GnRH antagonističkog protokola sa prethodno upotrebom oralnih kontraceptiva. Takođe, ista istraživanja došla su do rezultata da primena estrogen priming protokola koji prethodi antagonističkom protokolu povećava broj dobijenih oocita, ali

povećava i količinu upotrebljenih gonadotropina [21].

Trigger – hCG ili GnRHa

Human horionski gonadotropin se decenijama koristi kao zamena za LH skok u sklopu ovulacije, kao i u svrhu finalne maturacije oocite [7]. Međutim, administracija hCG kod osoba sa rizikom za razvijanje HR, povećava mogućnost za razvijanje hiperstimulacionog sindroma, i to za 3% kod normorespondera i 30% kod HR. U tu svrhu je potrebno bezbednije i efektivnije sredstvo za indukciju ovulacije. GnRH agonist se pokazao jednako efikasnim u indukciji maturacije oocite kao i primena hCG [22]. Zbog supresivnog efekta na hipofizu, upotreba GnRHa kao trigerova ovulacije nije bila moguća sve do otkrića GnRH antagonista [7]. Za razliku od hCG, GnRHa karakteriše simultani skok LH i FSH, što je slično i kod prirodne ovulacije [8]. Po nekim istraživanjima ovakav pristup karakteriše bolja maturacija oocite, a tim i bolja stopa fertilizacije [7]. Ciklusi sa GnRH antagonistom dozvoljavaju upotrebu GnRH agoniste, pre nego hCG kao trigerova sa finalnu maturaciju oocite. Ovo je prvi put istraženo u slučaju 8 pacijenata koji su dobili jednu dozu 0,2 mg decapeptyla kako bi se indukovao endogeni LH iz hipofize, i time aktivirala finalna maturacija oocite. Ni jedan od ovih pacijenata nije razvio OHSS [23]. Međutim, agonist trigerom indukovani LH skok je daleko kraći nego prirodni LH skok [24]. Ovo dovodi do izostanka LH koji je potreban za razvitak corpus luteuma, što će izazvati deficijentnu lutealnu fazu. Cochrane pregled potvrđuje ovu teoriju da se putem agonist trigerova signifikantno redukuje rizik od OHSS, ali sa negativnim efektom u vidu niže stope kliničke trudnoće i živorođenja. Ovo je dovelo do dva divergentna pristupa:

- Segmentacija IVF ciklusa
- Modifikacija lutealne faze nakon agonist trigerova, radi prevazilaženja lutealne deficijencije

Segmentacija podrazumeva rutinsku upotrebu antagonističkog ciklusa sa GnRh agonistom kao triggerom, sa sledećom krioprezervacijom oocita i embriona, te njihovim transferom u sklopu krioembriotransfera. Ovo ima dva benefita: eliminiše se OHSS, obezbeđuje se fiziološka sredina za vraćanje embriona bez izlaganja endometrijuma suprafiziološkim vrednostima steroidnih hormona. Takođe, prednost uključuje vreme potrebno da se uradi PGD-A embriona pre njihovo transfera. Negativna pozadina ove strategije je produženo vreme za ostvarivanje trudnoće, povećan broj poseta klinici, kao i ukupno trajanje tretmana i potrebnih konsultacija sa pacijentima. Nekoliko skorašnjih studija govori o ozbiljnim slučajevima OHSS čak i nakon elektivnog zamrzavanja embriona i upotrebe agonist triggera, što nas navodi da je nemoguće OHSS izbeći u potpunosti.

Zamrzavanje embriona nakon konvencionalnog hCG triggera bi eliminisao rizik od kasnog OHSS, ali ne bi imalo uticaja na rani OHSS. Drugi pristup jeste optimizacija lutealne faze, nakon agonist triggera ili kroz dodavanje male doze hCG ili pomoću visoke doze estrogena i progesterona. Dodatak hCG može biti uz agonist trigger – dual trigger, ili nakon aspiracije oocita. Studije savetuju da se izbegava davanje hCG u finalnoj maturaciji oocite, ukoliko se ide na elektivno zamrzavanje zbog velikog broja oocita i slobodne tečnosti oko ovarijuma na dan aspiracije [25]. Jedno od ispitivanja jeste upotreba kisspeptina, koji je hipotalamusni peptid koji deluje na GnRH neurone, kao leka za finalnu maturaciju oocite. U drugoj fazi farmakoloških istraživanja kisspeptinskih peptida za finalnu maturaciju kod 60 žena koje imaju veliki rizik za razvijanje OHSS, nije zabeležen ni jedan oblik ozbiljnog ili umerenog oblika OHSS [26].

Uloga coasting-a kada se gonadotropini privremeno povuku i ovarijalna supresija nastavi ne duže od četiri dana, dok se čeka pad serumskih vrednosti estradiola, predmet je istraživanja Cochrane studije iz 2011. godine. Nije pronađen signifikantna redukcija OHSS, iako je reduko-

van broj dobijenih oocita, dok na stopu kliničkih trudnoća i živorođenja nije imala uticaja [17].

Adjuvantna terapija u IVF-u

Metformin se upotrebljava u svrhu snižavanja vrednosti insulina kod hiperinsulinemije kao i hiperandrogenemije kod žena sa PCOS, te na taj način redukuje rizik od OHSS. Skorašnja RCT studija koja je analizirala žene sa policističnom morfologijom ovarijuma, randomizirala ih je u dve grupe, u onu koja je primala metformin i onu koja je primala placebo tokom antagonističkog protokola. Pomenuta studija nije pokazala ni jedan benefit upotrebe metformina, prevažno zbog kratkoročne upotrebe metformina [27]. Kako OHSS uključuje upotrebu intravenjskih koloida kao što su humani albumini i HES da bi se povećao intravaskularni osmotski pritisak, Cochrane je obavio istraživanje na ovu temu gde nije našao dokaz da bilo HES, bilo albumini smanjuju rizik od razvijanja OHSS. HES je sintetička supstanca te je povoljnija za primenu u smislu smanjenja virusnih transmisija i smanjivanja rizika od razvijanja alergijske reakcije [28]. Vaskularni endotelijalni faktor rasta je glavni medijator za patogenezu OHSS-a. Kabergolin, koji je dopamin agonista, inhibira vaskularnu permeabilnost kroz inaktivaciju pomenutog faktora. Cochrane je objavio istraživanje koje govori upotrebi Kabergolina 0,5mg nakon aspiracije oocite, ali bez statističke značajnosti u smislu stope kliničke trudnoće ili pobačaja [29]. Od interesa je da se razvije novi lek u regiji VEGF blokatora. Jedan takva lek je relkovaptan, inhibitor vazopresinom indukovane sekrecije VEGF, koji je pokazao obećavajuće rezultate kod eksperimentalnih miševa sa indukovanim OHSS. Montelukast, leukotrienski antagonist je takođe testiran kod modela eksperimentalnih miševa [30, 31].

Efekti HR na kvalitet oocite i endometrijuma

Efekat kontrolisane ovarijalne stimulacije na oocite se u prvom planu odnosi na njen uticaj na aneuploidiju embriona, mitohondrijalnu DNK oocite kao i na ekspresiju gena na kumulusnim

ćelijama [32]. Zanimljivo je posmatrati grupu žena koje su u programu donacije oocite, koje se ne leče od infertiliteta. Studija koja je poredila upotrebu konvencionalne doze od 225 IU rekombinantnog FSH, sa redukovanom dozom od 150 IU kod HR, došla do rezultata da postoji značajno poboljšanje u stopi fertilizacije kao i povećani broj hromozomski normalnih blastocista kod grupe koja je dobijala redukovanu dozu [33]. Studija iz 2007. godine koja je poredila umerenu ovarijalnu stimulaciju sa konvencionalnom stimulacijom kod žena ispod 38 godina u programu IVF, došla je do rezultata da iako je broj dobijenih oocita veći kod konvencionalne doze, takođe je veća i stopa aneuploidije kod embriona, ali da je apsolutni broj euploidnih embriona isti u obe grupe [34]. Insulinska rezistencija i kompenzatorna hiperinsulinemija je svakako metaboličko obeležje PCOS. Hiperinsulinemija može da utiče na kvalitet oocite, dovodeći do smanjenja stope fertilizacije i implantacije. Postoji signifikantna etnička varijabilnost u insulinskoj rezistenciji kod žena sa PCOS na nivou Južne Azije, koja je u težem obliku prisutna nego u odnosu na grupe evropeidne rase, što se posledično odražava na smanjenu fertilizaciju i stopu kliničkih trudnoća u IVF u tom regionu [35]. Oocite koje maturiraju u prisustvu insulina imaju smanjenu sposobnosti za adekvatan razvoj i ranije razvijaju LH receptora. Ovo vodi do smanjene stope fertilizacije i implantacije [36]. Postoje dokazi da PCOS utiče na gene koji imaju ulogu u rearanžmanu hromatida tokom mejoze [37]. Međutim, studije su pokazale da veći broj dobijeni oocita, kao i aneuploidije kod embriona ne igraju ulogu u smanjenoj stopi uspešnosti IVF kod pacientkinja sa PCOS [38].

Uticaj maternalnog PCOS na oocitu, se ispituje u okviru embriologije u postfertilizacionom dobu. Studija koja je posmatrala embrione putem time-lapse tehnologije, podelila je embrione u dve grupe u zavisnosti od tipa PCOS (hiperandrogeni/normoandrogeni), te ih je poredila sa kontrolnom grupom neobolelih pacientkinja. Studija je došla do saznanja da u grupi pacientkinja sa hiperandrogenim PCOS, embrioni sporije razgrađuje drugi pronukleus, kao i da sporije dostižu stadijum osmoćelijskog embrio-

na. Takav obrazac nije primećen kod pacientkinja obolelih od PCOS koji spadaju u grupu normoandrogenih [39]. Takođe, vreme potrebno da se inicira kompakcija te dostigne stadijum morule je takođe sporiji kod embriona pacientkinja obolelih od PCOS-a [40].

Endometrijum je izuzetno dinamična struktura koja pokazuje izuzetnu varijabilnost ne samo po pitanju morfologije nego i po pitanju ekspresije gena. Implantacija je koordinisani događaj između savršeno „konstruisanog“ embriona i receptivnog endometrijuma [41]. Endometrijum eksprimira specifične proteine i receptore da bi dozvolio implantaciju u vremenski određenom „prozoru implantacije“ [42]. Uticaj HR na endometrijum može biti razmotren sa dva aspekta: I – uticaj hiperstimulacije same po sebi i II – uticaj komorbiditeta, PCOS-a na endometrijum. Ovarijalna stimulacija dovodi do suprafizioloških nivoa steroida, koji dovode do izmenjene genske ekspresije, te na taj način skraćuje „prozor“ implantacije [43]. Izlaganje suprafiziološkim vrednostima estrogena izgleda da zahteva i povišene vrednosti progesterona u sredini lutealne faze. Iako se doza progesterone od 25 nmol/l u normalnom ciklusu smatra suficijentnom, daleko veće doze od 80-100 nmol/l se smatraju pragom za ART koncepciju [44]. Svakako, preвременa elevacija progesterona, kao i narušen nivo odnosa estradiol/progesteron na dan hCG-a redukuje stopu implantacije IVF ciklusa.

Metabolizam glukoze igra krucijalnu ulogu u dinamici endometrijuma kao i promene na nivou glukoznih transportera (GLUT), tj. od skora poznati kao SLC2 (solute carrier family 2). GLUT 4 je insulin zavisani transporter glukoze, takođe poznat i kao SLC2A4. On igra glavnu ulogu u različitim bolestima kao što su gojaznost, metabolički sindrom kao i diabetes melitus tip II. PCOS, gojaznost i insulinska rezistencija su nezavisni faktori za redukciju ekspresije GLUT 4 na nivou endometrijuma. Metformin poboljšava ekspresiju GLUT 4 nakon tri meseca primene kod gojaznih pacientkinja sa PCOS-om [45]. Adiponektin predstavlja protein mediator koji se sekretuje od strane adipocita. Nivo serumskog adiponektina je niži kod gojaznih pa-

cijentkinja i smatra se da ima ulogu u kardiometabolizmu kao što je insulinska rezistencija, DM i ateroskleroza [46]. Međutim, pacijentkinje sa PCOS-om, imaju niže vrednosti adiponektina čak i kada je korigovan BMI. Receptori za adiponektin su prisutni u endometriju i njihova ekspresija produžava „prozor“ implantacije [47]. Metformin je taj koji podiže nivo adiponektina kada se primenjuje kod pacijentkinja sa PCOS-om [48]. Hiperandrogenemija može uticati na receptivnost endometrija, kroz gene kao što su HOXA10 (homeobox gene family) ili WT1 (Wilms' tumour suppressor gene 1) koji igraju ulogu u endometrijalnoj diferencijaciji i receptivnosti [49]. Visoke vrednosti androgena takođe inhibiraju rast endometrija kao i njegovu sekretornu funkciju [50].

Zaključak

HR na gonadotropine je prepoznat kao neželjeno dejstvo ART. On ne samo da predisponira OHSS sa svim njegovim komplikacijama, nego takođe utiče na kvalitet oocite, embriona i kvalitet endometrija. Stoga, potrebno je izdvojiti populaciju pacijentkinja koje su pod rizikom od razvijanja hiperstimulacije, kao i individualiziranje doze terapije stimulacije, tipa trigeru i adjuvantne terapije. Cilj je da možemo voditi postupke IVF, bez razvijanja OHSS, međutim brojna istraživanja na ovom polju su još potrebna. Ni jedan od strategija koje smo pregledom literature navodili ne eliminiše OHSS u potpunosti, već ide samo u pravcu njegove minimizacije, što je svakako napredak. Takođe je bitno i zadržati uspešnost po pitanju broja dobijenih oocita, njihovog kvaliteta, kao stope kliničkih trudnoća i živorođenja na istom nivou kao kod primene konvencionalne stimulacije.

Literatura

- Gat I, Shlush E, Quach K i dr. The continuum of high ovarian response: a rational approach to the management of high responder patient subgroups. *Syst Biol Reprod Med*. 2015 Nov 2; 61 (6): 336–44.
- Datta AK, Eapen A, Birch H i dr. Retrospective comparison of GnRH agonist trigger with HCG trigger in GnRH antagonist cycles in anticipated highresponders. *Reprod Biomed Online*. 2014 Nov 1; 29 (5): 552–8.
- Revelli A, Gennarelli G, Sestero M i dr. A prospective randomized trial comparing corifollitropin- α late-start (day 4) versus standard administration (day 2) in expected poor, normal, and high responders undergoing controlled ovarian stimulation for IVF. *J Assist Reprod Genet*. 2020 May 1; 37 (5):1163–70.
- Iliodromiti S, Blockeel C, Tremellen KP i dr. Consistent high clinical pregnancy rates and low ovarian hyperstimulation syndrome rates in high-risk patients after GnRH agonist triggering and modified luteal support: a retrospective multicentre study. *Human Reproduction*. 2013 Sep 1; 28 (9): 2529–36.
- Wen J, Huang K, Du X i dr. Can Inhibin B Reflect Ovarian Reserve of Healthy Reproductive Age Women Effectively? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Apr 14; 12.
- Hamdine O, Eijkemans MJC, Lentjes EWG i dr. Ovarian response prediction in GnRH antagonist treatment for IVF using anti-Müllerian hormone. *Human Reproduction*. 2015 Jan; 30 (1): 170–8.
- Iliodromiti S, Blockeel C, Tremellen KP i dr. Consistent high clinical pregnancy rates and low ovarian hyperstimulation syndrome rates in high-risk patients after GnRH agonist triggering and modified luteal support: A retrospective multicentre study. *Human Reproduction*. 2013; 28 (9): 2529–36.
- Fauser BC, de Jong D, Olivennes F i dr. Endocrine Profiles after Triggering of Final Oocyte Maturation with GnRH Agonist after Cotreatment with the GnRH Antagonist Ganirelix during Ovarian Hyperstimulation for in Vitro Fertilization. 2002.
- Orvieto R. Prediction of ovarian hyperstimulation syndrome: Challenging the estradiol mythos. *Human Reproduction*. 2003 Apr 1; 18 (4): 665–7.
- WANG YQ, YU N, XU WM i dr. Cetrotide administration in the early luteal phase in patients at high risk of ovarian hyperstimulation syndrome: A controlled clinical study. *Exp Ther Med*. 2014 Dec; 8 (6): 1855–60.
- Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D i dr. The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study. *Fertil Steril*. 2008 Jan; 89 (1): 84–91.
- Wide L, Bakos O. More basic forms of both human follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in serum at midcycle compared with the follicular or luteal phase. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993 Apr; 76 (4): 885–9.
- Andersen CY, Westergaard LG, van Wely M. FSH isoform composition of commercial gonadotrophin preparations: a neglected aspect? *Reprod Biomed Online*. 2004 Jan; 9 (2): 231–6.
- Van Wely M, Kwan I, Burt AL i dr. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011 Feb 16;
- Ishihara O, Arce JC; Japanese Follitropin Delta Phase 3 Trial (STORK) Group. Individualized follitropin delta dosing reduces OHSS risk in Japanese IVF/ICSI

- patients: a randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online*. 2021 May; 42 (5): 909-918.
16. La Marca A, Grisendi V, Giulini S i dr. Individualization of the FSH starting dose in IVF/ICSI cycles using the antral follicle count. *J Ovarian Res*. 2013; 6 (1):11.
 17. Kwan I, Bhattacharya S, Kang A i dr. Monitoring of stimulated cycles in assisted reproduction (IVF and ICSI). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014 Aug 24;
 18. Al-Inany H, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. In: Al-Inany H, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2001.
 19. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. In: Al-Inany HG, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006.
 20. Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M i dr. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. In: Al-Inany HG, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011.
 21. Smulders B, van Oirschot SM, Farquhar C i dr. Oral contraceptive pill, progestogen or estrogen pre-treatment for ovarian stimulation protocols for women undergoing assisted reproductive techniques. In: van Oirschot SM, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010.
 22. Gonenf Y, Balakier H, Powell W i dr. Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist to Trigger Follicular Maturation for in Vitro Fertilization*. Vol. 71, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1990.
 23. Itskovitz-Eldor J, Kol S, Mannaerts B. Use of a single bolus of GnRH agonist triptorelin to trigger ovulation after GnRH antagonist ganirelix treatment in women undergoing ovarian stimulation for assisted reproduction, with special reference to the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: preliminary report: Short communication. *Human Reproduction*. 2000 Sep; 15 (9): 1965-8.
 24. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC i dr. Comparison of "triggers" using leuprolide acetate alone or in combination with low-dose human chorionic gonadotropin "triggers" using leuprolide acetate alone or in combination with low-dose human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril*. 2011 Jun; 95 (8): 2715-7.
 25. Edgar DH, Gook DA. A critical appraisal of cryopreservation (slow cooling versus vitrification) of human oocytes and embryos. *Hum Reprod Update*. 2012 Sep 1;18 (5).
 26. Abbara A, Jayasena CN, Christopoulos G i dr. Efficacy of Kisspeptin-54 to Trigger Oocyte Maturation in Women at High Risk of Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) During In Vitro Fertilization (IVF) Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Sep; 100 (9): 3322-31.
 27. Nicholas S. Fertility 2015. *Hum Fertil*. 2015 Oct 2; 18 (4): 291-302.
 28. Venetis CA, Kolibianakis EM, Toulis KA i dr. Intravenous albumin administration for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril*. 2011 Jan; 95 (1): 188-196.e3.
 29. Tang H, Hunter T, Hu Y i dr. Cabergoline for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. In: Tang H, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012.
 30. Akman L, Sahin G, Erbas O i dr. Comparison of mon-telukast and cabergoline for prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: in an experimental rat model. *Gynecological Endocrinology*. 2015 May 4; 31 (5): 369-73.
 31. Cenksoy C, Cenksoy PO, Erdem O i dr. A potential novel strategy, inhibition of vasopressin-induced VEGF secretion by relcovaptan, for decreasing the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome in the hyperstimulated rat model. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2014 Mar; 174: 86-90.
 32. Bosch E, Labarta E, Kolibianakis E i dr. Regimen of ovarian stimulation affects oocyte and therefore embryo quality. *Fertil Steril*. 2016 Mar; 105 (3): 560-70.
 33. Rubio C, Mercader A, Alama P i dr. Prospective cohort study in high responder oocyte donors using two hormonal stimulation protocols: impact on embryo aneuploidy and development. *Human Reproduction*. 2010 Sep 1; 25 (9): 2290-7.
 34. Baart EB, Martini E, Eijkemans MJ i dr. Milder ovarian stimulation for in-vitro fertilization reduces aneuploidy in the human preimplantation embryo: a randomized controlled trial. *Human Reproduction*. 2007 Apr 1; 22 (4): 980-8.
 35. Palep-Singh M, Picton HM, Vrotsou K, Maruthini D, Balen AH. South Asian women with polycystic ovary syndrome exhibit greater sensitivity to gonadotropin stimulation with reduced fertilization and ongoing pregnancy rates than their Caucasian counterparts. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2007 Oct; 134 (2): 202-7.
 36. Eppig JJ, O'Brien MJ, Pendola FL i dr. Factors Affecting the Developmental Competence of Mouse Oocytes Grown In Vitro: Follicle-Stimulating Hormone and Insulin1. *Biol Reprod*. 1998 Dec 1; 59 (6): 1445-53.
 37. Wood JR, Dumesic DA, Abbott DH i dr. Molecular Abnormalities in Oocytes from Women with Polycystic Ovary Syndrome Revealed by Microarray Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Feb 1; 92 (2): 705-13.
 38. Sengoku K, Tamate K, Takuma N i dr. The chromosomal normality of unfertilized oocytes from patients with polycystic ovarian syndrome. *Human Reproduction*. 1997 Mar 1;12(3): 474-7.
 39. Wissing ML, Bjerge MR, Olesen AIG i dr. Impact of PCOS on early embryo cleavage kinetics. *Reprod Biomed Online*. 2014 Apr; 28 (4): 508-14.
 40. Sundvall L, Kirkegaard K, Ingerslev HJ i dr. Unaltered timing of embryo development in women with poly-

- cystic ovarian syndrome (PCOS): a time-lapse study. *J Assist Reprod Genet.* 2015 Jul 1; 32 (7): 1031–42.
41. Cakmak H, Taylor HS. Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment. *Hum Reprod Update.* 2011; 17 (2):242–53.
 42. Horcajadas JA, Riesewijk A, Polman J i dr. Effect of controlled ovarian hyperstimulation in IVF on endometrial gene expression profiles. *MHR: Basic science of reproductive medicine.* 2004 Mar 1; 11 (3): 195–205.
 43. Bourgain C, Devroey P. The endometrium in stimulated cycles for IVF. *Hum Reprod Update.* 2003 Nov 1; 9 (6): 515–22.
 44. Andersen CY, Westergaard LG, van Wely M. FSH isoform composition of commercial gonadotrophin preparations: a neglected aspect? *Reprod Biomed Online.* 2004 Jan; 9 (2): 231–6.
 45. Zhai J, Liu C xi, Tian Z rong i dr. Effects of Metformin on the Expression of GLUT4 in Endometrium of Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome1. *Biol Reprod.* 2012 Aug 1; 87 (2).
 46. Guerre-Millo M. Adiponectin: An update. *Diabetes Metab.* 2008 Feb; 34 (1): 12–8.
 47. Takemura Y, Osuga Y, Yamauchi T, Kobayashi M, Harada M, Hirata T, et al. Expression of Adiponectin Receptors and Its Possible Implication in the Human Endometrium. *Endocrinology.* 2006 Jul 1;147 (7): 3203–10.
 48. Steiner CA, Janez A, Jensterle M i dr. Impact of Treatment with Rosiglitazone or Metformin on Biomarkers for Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *J Diabetes Sci Technol.* 2007 Mar 23;1 (2): 211–7.
 49. Cermik D, Selam B, Taylor HS. Regulation of HOXA-10 Expression by Testosterone in Vitro and in the Endometrium of Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jan 1; 88 (1): 238–43.
 50. Tuckerman EM, Okon MA, Li TC i dr. Do androgens have a direct effect on endometrial function? An in vitro study. *Fertil Steril.* 2000 Oct; 74 (4): 771–9.

Primljeno: 31. VIII 2023.

Prihvaćeno: 14. IX 2023.

GENSKA FUZIJA NEUROTROFNIH TIROZINSKIH KINAZNIH RECEPTORA – ZNAČAJ U TERAPIJI MALIGNIH BOLESTI

Marko Bojović^{1,2}, Olivera Ivanov^{1,2}, Jelena Ličina^{1,2}, Nensi Lalić^{1,3},
Ivica Lalić⁴, Milan Ilić⁴, Mia Manojlović¹, Ivor Kolarski¹, Sandro Kalember¹

¹ Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet Novi Sad, Novi Sad, Srbija

² Institut za onkologiju Vojvodine, Klinika za radijacionu onkologiju, Sremska Kamenica, Srbija

³ Institut za plućne bolesti Vojvodine, Klinika za plućnu onkologiju, Sremska Kamenica, Srbija

⁴ Univerzitet Privredna akademija, Farmaceutski fakultet, Novi Sad, Vojvodina, Srbija

SAŽETAK

Uvod: Razvojem ciljane terapije, onkološki pacijenti dobijaju još jedan dodatni onkološki vid lečenja. Uloga pojedinačnih somatskih mutacija na genima neurofilnih tirozin kinaznih receptora u tumorogenezi i progresiji karcinoma nisu dokazane, ali NTRK (Neurotrophic Tropomyosin Receptor Kinase) fuzija je najčešći mehanizam onkogene TRK (tropomyosin receptor kinase) aktivnosti. NTRK fuzija je rezultat intra- ili inter-hromozomskih rearanžmana gena, pri čemu je najčešća promena na NTRK1 genu. Fuzijama NTRK1, NTRK2 ili NTRK3 gena nastaju NTRK fuzioni geni koji kodiraju TRK fuzioni protein. Postojanje NTRK1 fuzije obično isključuje postojanja ostalih kinaznih fuzija.

Zaključak: Primena lekova koji inhibišu TRK fuziju, entrectinib i larotrectinib dovela je do visokih stopa odgovora (>75%), bez obzira na histološki tip tumora. Dostupnost NGS-a dovela je do češćeg otkrivanja NTRK fuzije, što sa pronalaskom TRK inhibitora daje još jedan vid ciljanog onkološkog lečenja.

Ključne reči: NTRK, NGS, entrectinib, larotrectinib

SUMMARY

Introduction: With the development of targeted therapy, oncology patients are gaining an additional avenue of oncological treatment. The role of individual somatic mutations in neurotrophic tyrosine kinase receptor genes in carcinogenesis and carcinoma progression has not been established. However, NTRK (Neurotrophic Tropomyosin Receptor Kinase) fusion is the most common mechanism for oncogenic TRK (Tropomyosin Receptor Kinase) activity. NTRK fusion results from intra- or inter-chromosomal rearrangements of genes, with the most frequent alteration occurring in the NTRK1 gene. NTRK1, NTRK2, or NTRK3 gene fusions give rise to NTRK fusion genes that encode TRK fusion proteins. The presence of NTRK1 fusion usually precludes the existence of other kinase fusions.

Conclusion: The use of drugs that inhibit TRK fusion, such as entrectinib and larotrectinib, has led to high response rates (>75%), regardless of the tumor's histological type. The availability of NGS (Next-Generation Sequencing) has led to more frequent detection of NTRK fusion, providing an additional avenue for targeted oncological treatment with the discovery of TRK inhibitors.

Key words: NTRK, NGS, entrectinib, larotrectinib

Uvod

Ciljana terapija u onkologiji

Strategije koje su usmerene ka efikasnoj borbi protiv maligniteta, bez neželjenih efekata u odnosu na zdrava tkiva su najvećim delom limitirane činjenicom da izuzev nekoliko izuzetaka, malignitet ne poseduje ciljne molekule i gene koji su istovremeno tumor-specifični i vitalni za funkciju ćelija tumora. Tumor-specifične mutacije receptora tirozin-kinaza se često koriste upravo kao potencijalne terapijske mete, a takođe i kao glavni prognostički faktori za se-

lekciju tretmana i odgovor na primenjenu terapiju [1].

Mutacije ili rearanžmani u tropomiozinskoj porodici receptornih kinaza TRK (tropomyosin receptor kinase) onedavno su opisani u mehanizmu onkogeneze. Otkriće TNK inhibitora dalo je nove nade u sistemskom lečenju malignih bolesti. Razumevanje ove porodice receptora je od suštinskog značaja za razvoj ciljanih NTRK (Neurotrophic Tropomyosin Receptor Kinase) terapija [1].

Vremenski okvir otkrića kod NTRK

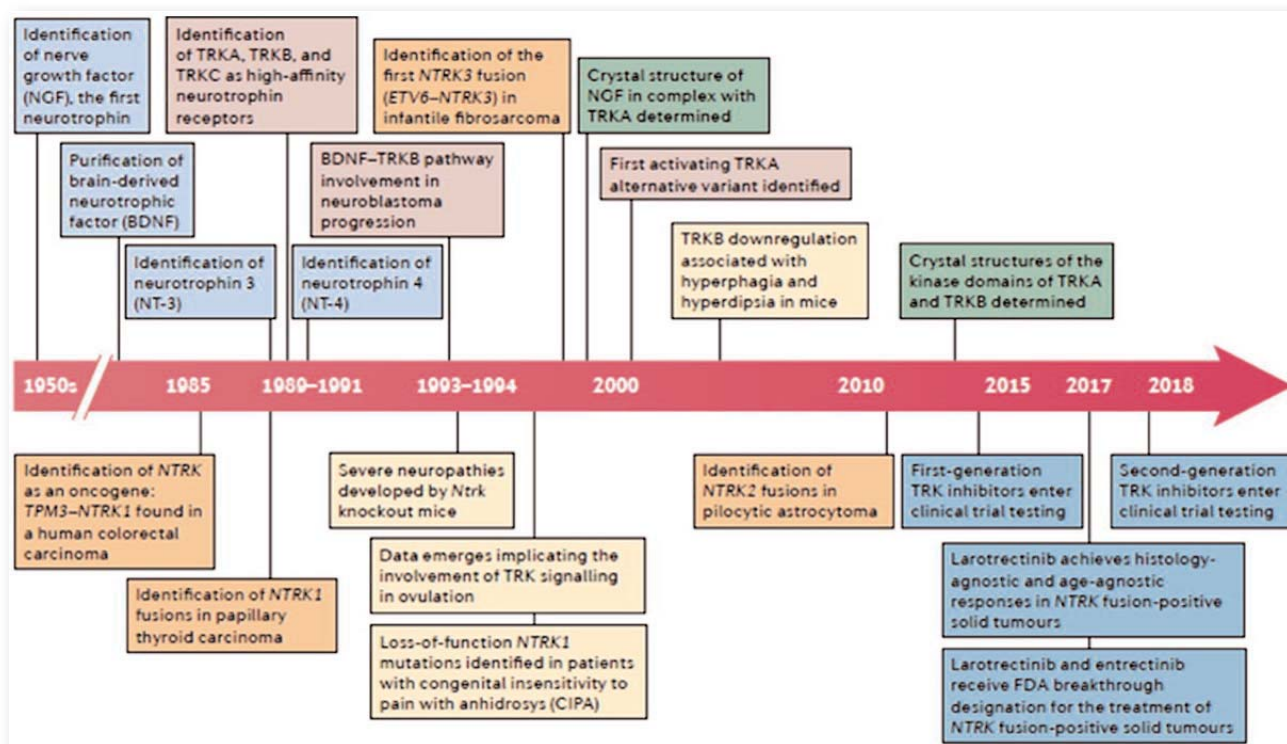
Za prvo otkriće regulacije rasta i diferencijacije ćelija otkrićem NGF a kasnije i GRF itali-

Autor za korespondenciju: Prof. dr Ivica Lalić, ortoped, Univerzitet privredna akademija u Novom Sadu, Farmaceutski fakultet, Novi Sad. E-mail: ivica.lalic@faculty-pharmacy.com

janski biolog Rita Levi-Montalcini i američki biohemičar Stanley Cohen dobili su 1986. godine Nobelovu nagradu za fiziologiju. Od tada pa do danas nizala su se naučna otkrića poput NTRK-a kod kolorektalnog karcinoma 1985, NTRK1 kod papilarnog karcinoma štitaste žlezde, identifikacija ostalih neurotrofina kod astrocitoma i neuroblastoma kao i shvatanje njihove uloge u kancerogenezi. Poslednje decenije započinju prva klinička istraživanja TRK inhibitora kod NTRK karcinoma (slika 1), koja dovode do odobravanja upotrebe larotrektiniba i entrektiniba za lečenje solidnih NTRK tumora [2].

Ekstracelularni deo sadrži cisteinom bogatu grupu C1 (cysteine-rich cluster) na koji se nastavlja LRR1–3 (three leucine-rich 24-residue repeats), C2 i dva imunoglobulinu slična domena (Ig1 i Ig2). Ekstracelularni delovi LRR1-3 su specifični za TRK receptor i ne nalaze se na drugim tirozin kinaznim receptorima.

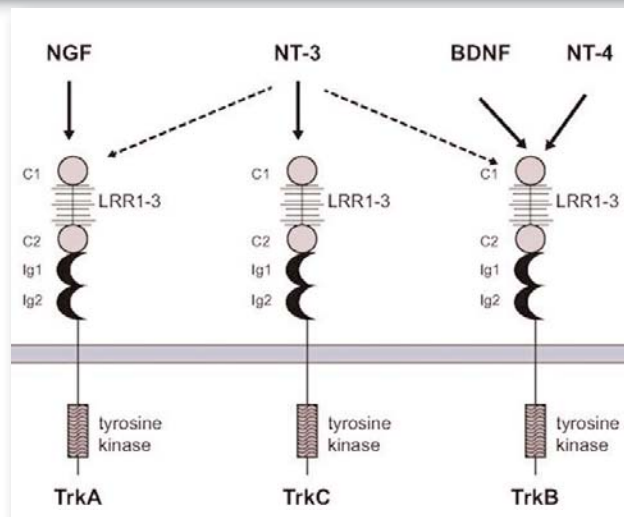
Intracelularni deo se sastoji od 5 tirozinskih rezidua, od kojih su 3 neophodna za punu tirozinkinaznu aktivaciju, dok dva služe za vezivanja citoplazmatskih proteina i enzima neophodnih za širenje ćelijskog signala (slika 2) [2].



Slika 1. Ključni momenti u biologiji i onkologiji u razvoju TRK signalizacije

Normalna funkcija i fiziologija NTRK gena i TRK receptora

TRKA, TRKB i TRKC su transmembranski proteini (receptori) koji čine familiju TRK receptora. TRKA je kodiran genom NTRK1 koji se nalazi na hromozomu 1q21-q22. TRKB je kodiran genom NTRK2 koji se nalazi na 9q22.1 hromozomu, a TRKC je kodiran NTRK3 genom hromozoma 15q25 [2]. Svaki od TRK receptora sastoji se od ekstracelularnog regiona, transmembranskog regiona i intracelularnog regiona koji sadrži tirozin kinazu.



Slika 2. Struktura TNK receptora

TRK receptori i povezani ligandi

TRK receptore aktivira porodica od četiri proteina – neurotrofini. Svaki od četiri neurotrofina ima specifični afinitet ka određenom TRK receptoru:

- NGF (nerve growth factor) je faktor rasta neurona i ima specifičnost za TRKA
- BDNF (brain-derived neurotrophic factor) i NT-4 (neurotrophin 4) vezuju se za TRKB
- NT-3 (neurotrophin 3) se može vezati za sva tri TRK-a ali ima najveći afinitet vezivanja za TRKC i njegov je jedini ligand [3].

Normalan TRK signalni put

Vezivanjem neurotrofina za TRK receptor na površini ćelije dolazi do autofosforilacije tri specifične tirozinske rezidue intracelularnog dela TRK receptora. Ova fosforilacija specifičnih tirozinskih rezidua dovodi u aktivacionoj peteljci TRK receptora do naknadne fosforilacije dodatnik ostataka tirozina omogućavajući spajanje citoplazmatskih adaptera i enzima. Sve ovo dovodi do aktivacije različitih nishodnih signalnih puteva bitnih za razvoj i diferencijaciju ćelija (slika 3) [4].

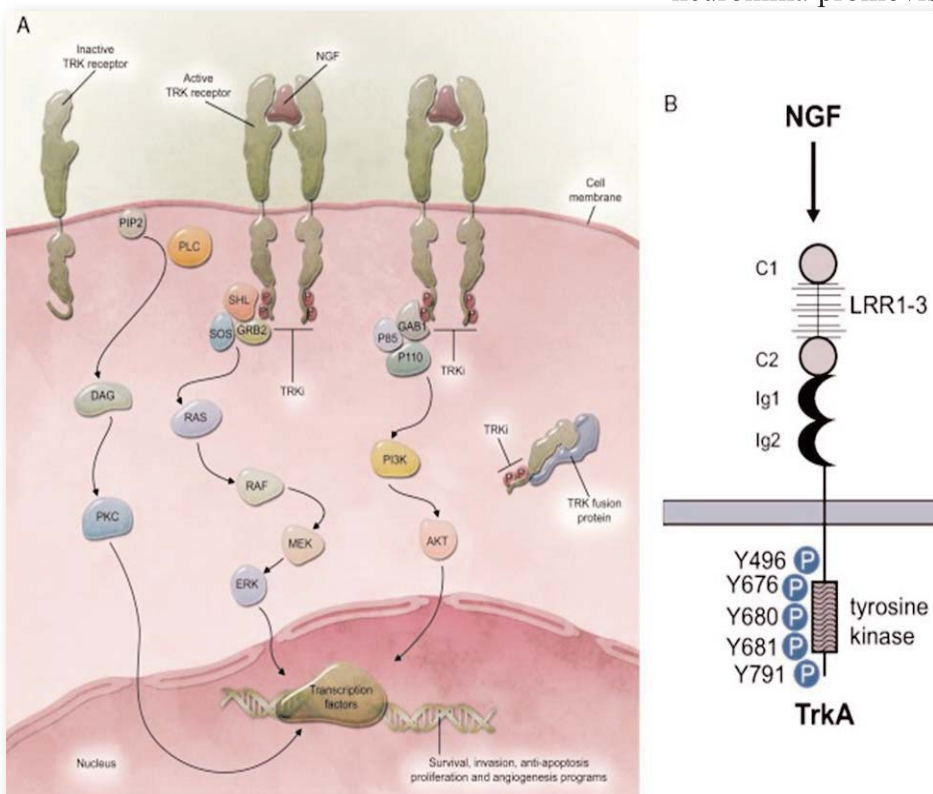
Vezivanje NGF za TRKA dovodi do aktivacije RAS/MAPK puta koji dovodi do povećanje ćelijske signalizacije i rasta putem ERK signalizacije. Vezivanje neurotrofina za TRKB dovodi do aktivacije RAS-ERK, PI3K i PLC γ puta koji utiču na neuronski diferencijaciju i preživljavanje. Vezivanje NT-3 za TRKC podstiče aktivnost PI3K/AKT puta, sprečavajući apoptozu i povećavajući preživljavanje ćelija [3].

Fiziologija TRK receptora

TRK receptori se pretežno eksprimirani u neuronskom tkivu i igraju esencijalnu ulogu tokom embrionalnog razvoja, ali i tokom normalnog functionisanja nervnog sistema (osećaj bola, zadržavanja memorije, nociocepciju i percepciju). Vrsta i količina neurotrofina i NTRK receptora u različitim delovima nervnog sistema se razlikuju, što igra značajnu ulogu u pravilnoj neuronskoj homeostazi.

Neurotrofini su prvobitno prepoznati kao molekuli povezani sa preživljavanje senzornih i simpatičkih neurona, međutim sada je jasno da je njihova uloga složenija. Na primer, neurotrofinom posredovana aktivacija TRK receptora u neuronima promovise rast, diferencijaciju i preživljavanje, dok vezivanjem neurotrofina za njegov alternativni receptor

p75NTR (receptor rasta nervnog sistema niskog afiniteta, (Low-affinity nerve growth factor receptor) nastaje: aktivacija JNK signalne kaskade (koji je generalno put ćelijske smrti), aktivacija proteina koji intereaguju sa p75NTR (NRAGE) i pokretanje p75NTR promovisane ćelijske smrti (NADE - p75NTR-associated cell death executor). p75NTR se može direkto vezivati za TRKA, TRKB i TRKC, a vezivanjem može modulirati



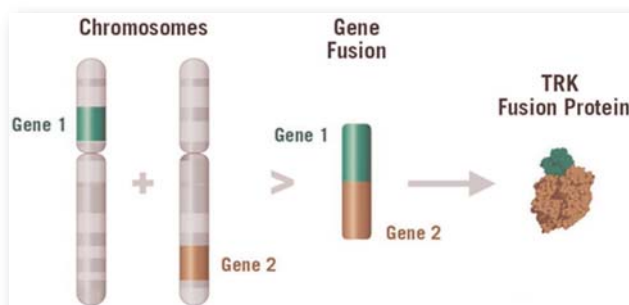
Slika 3. A- TRK signalni put. B- aktiviranje TRKA

funkciju TRK receptora i njegovu interakciju sa neurotrofinima. Prisustvo p75NTR povećava stopu vezivanja NGF-a za TRKA, povećava specifičnost TRKB za primarni ligand BDNF uz odlaganje razgradnje TRKA i TRKB, kroz proces suprecije ubikvitinacije. Generalno, aktivacija nishodnih puteva neurotrifinima preko TRK i p75NTR receptora važan je mehanizam u nastanku i funkcionisanju nervnog sistema, a njegovo poznavanje je važno za kontrolu tumorskog procesa kod tumora kod kojih postoje mutacije ovog mehanizma [5].

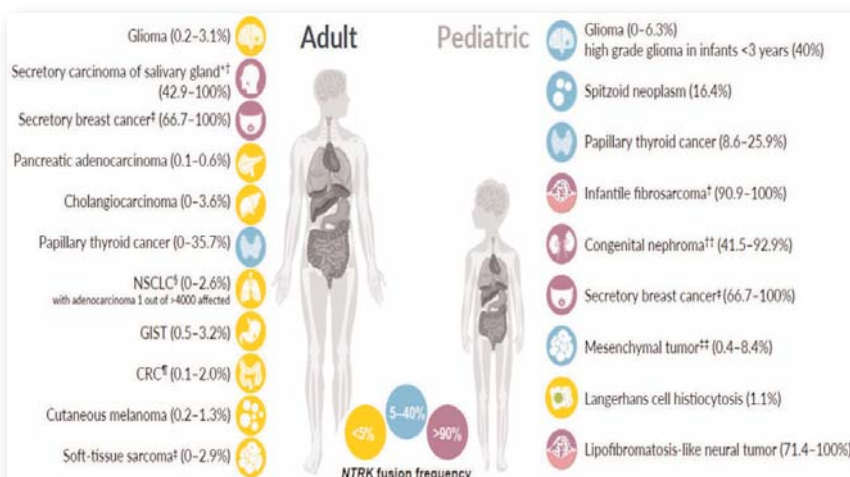
TRK aktivacija kod karcinoma

Pojedinačne somatske mutacije na NTRK genima dijagnostikovane su na mnogim tipovima karcinoma (kolorektalni karcinom, karcinom pluća, melanom, akutna mijeloidna leukemija itd). Uloga pojedinačnih somatskih mutacije na NTRK genima u tumorogenezi i progresiji karcinoma nisu dokazane kroz studije sa TRK inhibitorima koje su poredile efekte lekova kod mutiranih TRK sa divljim tipom receptora (wild-type) [6].

NTRK fuzija je najčešći mehanizam onkogene TRK aktivnosti (slika 4). NTRK fuzija je rezultat intra- ili inter-hromozomskih rearanžmana gena, pri čemu je najčešća promena na NTRK1 genu. Fuzijama NTRK1, NTRK2 ili NTRK3 gena nastaju NTRK fuzioni geni koji kodiraju TRK fuzioni protein. Ovi intracelularni proteini sadrže ligand-nezavisni tirozin kinazni domen i tako predstavljaju eksprimirani onkogen.



Slika 4. Fuzija NTRK i nastanak TRK fuzionog proteina



Slika 5. Incidenca NFRK rearanžmana kod odraslih i dece

NTRK genska fuzija se kod maligniteta može javiti u visokoj, srednjoj ili niskoj frekvenci, zavisno od tipa maligniteta (slika 5) [6, 7].

Postojanje NTRK1 fuzije obično isključuje postojanja ostalih kinaznih fuzija (ROS1, ALK1, RET, EGFR, KIT, BRAF, KRAS, NRAS) koje učestvuju za MAPK signalizaciju. Ovo je značajno kod donošenja odluke za NTRK testiranje bolesnika koji su višestruko negativni na prethodne drajvere, genski zasnovano trijažiranje (Genomic-based triaging) [8, 9].

Metode za detekciju NTRK fuzije Imunohistohemija

Imunohistohemijsko ispitivanje proteina veoma je zastupljeno u svakodnevnom kliničkom radu, jeftino je i brzo. Najčešće korišćeni klon je EPR17341 (Abcam and Roche/Ventana) koji reaguje na C peptide na TRKA, TRKB i TRKC, te stoga reaguje na bilo koju od NTRK fuzija. Pozitivno bojenje je definisano kao bojenje na najmanje 1% tumorskih ćelija. Studije pokazuju da je senzitivnost ovog modela od 75% do 96,7%, a specifičnost od 92% do 100%. Nešto niža senzitivnost zabeleže je kod NTRK3 fuzijama. Nedostatak je što ova imunohistohemija ima varljivu specifičnost u odnosu na vrstu tumora, a naročito je snižena kod sarkoma koji se diferenciraju od mišićnog i nervnog tkiva zbog fiziološke ekspresije TRK proteina divljev tkiva u ovim tkivima [8, 10].

Florescentna in situ hibridizacija

FISH (fluorescence in situ hybridisation) može otkriti velike strukturne promena na nivou DNK (identifikacija gena, delova gena, hromozoma i pojedinih promena na hromozomima) i često se koristi u kliničkoj laboratoriji za otkrivanje onkogenih fuzija u solidnim tumorima. Postoji komercijalna proba za ETV6 gen (Abbott, Chicago, IL). Ovo testiranje je korisno u histološkim tipovima tumora koji ukazuju na ETV6-NTRK3 fuziju (fibrosarkom, kongenitalni mezoblastni nefrom, sekretorni karcinomi pljuvačnih žlezda i dojke). Nedostatak je što bi ispitivanje samo ETV6, propušta ostale NTRK fuzije. Takođe, pozitivni FISH ne znači da je detektovani gen funkcionalna NTRK fuzija [8, 11].

Lančana reakcija polimerizacije

Reverzna transkripcijska lančana reakcija polimerizacije (reverse transcriptase polymerase chain reaction - RT-PCR) predstavlja modifikaciju konvencionalne PCR metode. Ona se može koristiti za otkrivanje prisustva transkribovane RNK ili detekcije prisustva jedne onkogene fu-

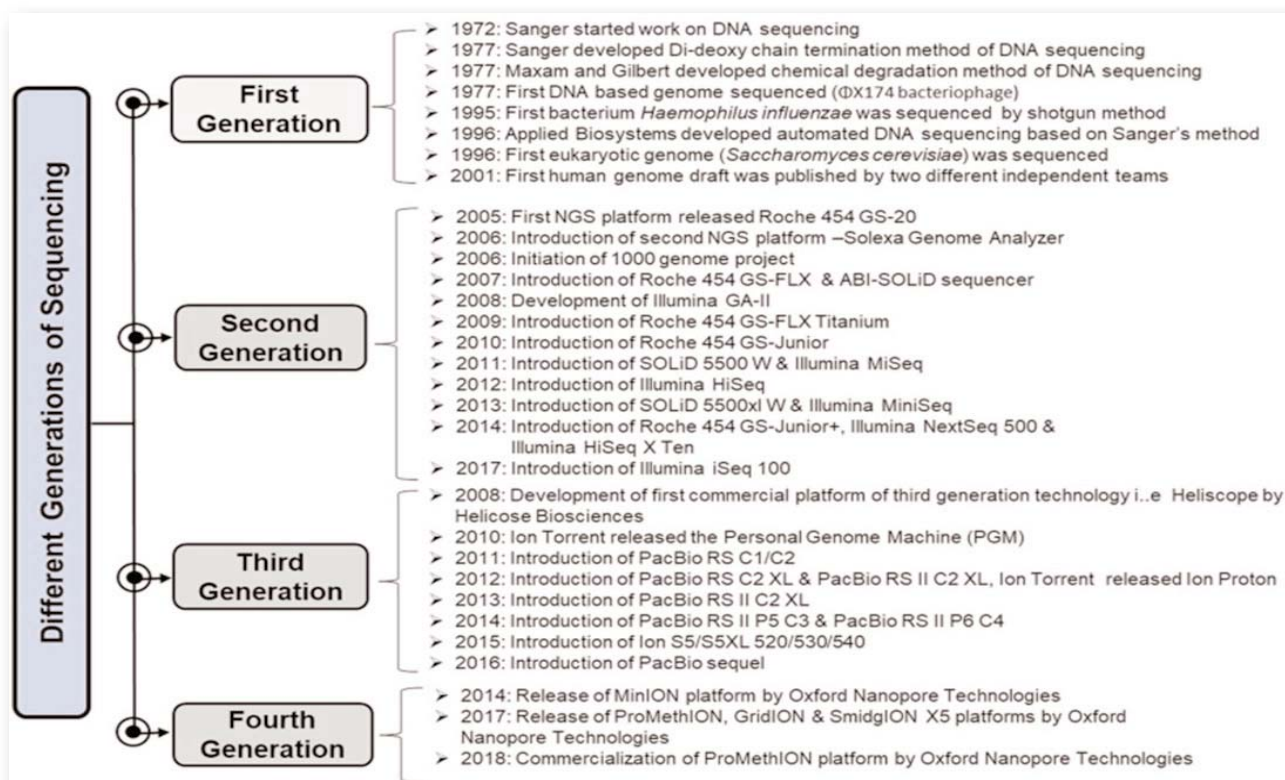
zije, za koju su poznata oba fuzionarna para. Veliki broja različitih fuzinarnih parova kod NTRK fuzije, je ograničavajući faktor za RT-PCR-a. U prošlosti se najčešće koristila detekcija ETV6-NTRK3 fuzije [8, 12].

Sekvencioniranje gena

Sekvenciranje gena započinje Sangerovim dideoksi metodom 1977. godine, zbog kojeg engleski naučnik Frederick Sanger po drugi put dobio Nobelovu nagradu iz oblasti hemije (1958 i 1980. godine).

Sekvencioniranje gena nove generacije (Next-Generation Sequencing, NGS) je moćan alat za proučavanje genoma i razumevanje molekularnih procesa u tumorogenezi, a omogućava sekvencioniranje celog ili ciljanog područja genoma. Razvoj i masivna primena NGS-a nudi nove mogućnosti za personalizovanom medicinom. NGS-u pripada 2-4 generacije genskih sekvencera (slika 6) [13].

Jedna od prednosti NGS-a je ispitivanje više meta u isto vreme. Takav kapacitet daje NGS-u ogroman potencijal za primenu u kliničkim okruženjima. Na primer, u lečenju pacijenata sa



Slika 6. Redosled događaja, razvoja i uvođenja platformi za sekvencioniranje različitih generacija prikazano hronološkim redom

rakom, svaki tumor može imati više mutacija. Ako se tradicionalni molekularni testovi koriste u takvim kliničkim uslovima, možda će se morati izvršiti višestruki testovi za višestruke mutacije. Za ove višestruke testove može biti potrebna veća količina tkiva. Koristeći NGS tehnologiju, ove mete se mogu ispitati u jednom testu. Zbog toga je potrebno manje tkiva i rezultati desetina i stotina DNK meta se dobijaju iz jednog testa.

Princip funkcionisanja danas dve dominantne NGS platforme (Ion Torrent PGM™ -Life Technologies, Carlsbad, CA) i MiSeq™ -Illumina, San Diego, Kalifornija) su: priprema matrice, sekvencioniranje i snimanje i analiza podataka.

Savremena onkologija je razbila koncept jednog tumora i jedne mutacije i prihvatila principe intertumorske i intratumorske heterogenosti tj. heterogenost tumora kod iste osobe i ćelija unutar tumora. Ova potreba za opširnijim genomskim profilisanjem tumora pozicionirala je NGS na čelo precizne – personalizovane medicine.

Mogućnosti NGS-a su velike, ali za pravilnu upotrebu neophodno je poštovati preporuke relevantnih medicinskih asocijacija (Association of

Molecular Pathology (AMP), College of American Pathology (CAP), European Society for Medical Oncology, ali i nacionalnih preporuka koje moraju imati u vidu i dostupnost terapija) za ciljanu upotrebu NGS-a (slika 7), s obzirom da se NGS može izvoditi od nivoa testiranja celog genoma što je opravdano u kliničkim istraživanjima i u potrazi za nekom retkom genetskom bolesti, pa sve do ciljanih NGS testova u okviru jednog egzoma ili pretrage po genskim panelima [15, 16].

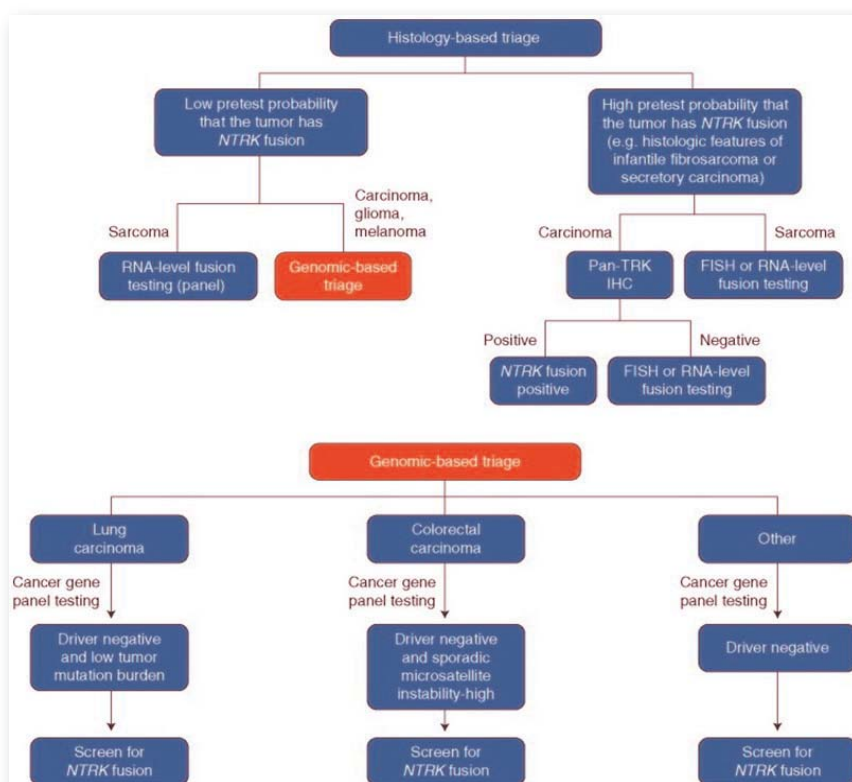
Mesto NGS-a u onkologiji nije samo u dijagnostici, već i u pravilnom odabiru terapije, praćenju terapijskih odgovora, otkrivanju rezistencije na terapiju, prognozi bolesti, ali i sprovođenju specifičnih ciljanih skrininga u malignitetima opteraćenim populacijama.

Važno je postaviti realna očekivanja od NGS-a, a to je posao kliničara koji će uputiti pacijenta na NGS testiranje, jer neki bolesnici u aktuelnom stadijumu lečenja nemaju potrebu za NGS-om jer imaju adekvatne terapijske opije lečenja. Drugim pak sa otkrivenim NGS nalazom ne ispunjavaju uslove za personalizovanu terapiju, ili će ona obezbediti oskudnu kontrolu bolesti. Najzad NGS ima tehnička ograničenja u sekvencioniranju kao što su dubina pozivanje.

NGS tehnologije kao materijal analize mogu koristi DNK, RNK ili oba genetska materijala istovremeno. Prednosti RNK NGS-a se ogledaju u otklanjanju ograničenja intronskog pokrivenosti. Pored toga, otkrivanje fuzije na nivou RNK pruža direktan dokaz da su funkcionalno transkribovane. Zbog velike količine prisutne RNA, prednost RNA NGS-u se daje i u uzorcima tkiva niske čistoće [8, 13].

Ciljana terapija NTRK inhibitorima

Lečenje pacijenata sa NTRK karcinomima, TRK inhibitorom prve generacije, kao što su larotrektinib ili entrektinib, poveza-



Slika 7. Dijagnostički algoritam kod NTRK testiranja

no je sa visokim stopama odgovora (>75%), bez obzira na histologiju tumora. Većina pacijenata dobro toleriše TRK inhibitore prve generacije, sa karakterističnim profilima toksičnosti na nemalignim tkivima specifičnim kod ciljanih onkoloških terapija [2].

FDA (Food and Drug Administration) i EMA (European Medicines Agency) dali su uslovno odobrenje za NTRK inhibitori prve generacije larotrektrinib i entrektinib.

Larotrektrinib kao selektivni NTRK inhibitor postiže ukupnu stopu odgovora do 79% i deluje i na moždane metastaze sa stopom odgovora (RR 71%). Entrektinib, pan NTRK inhibitor, ROS1 i ALK inhibitor postiže stopu odgovora do 57%, a centralna aktivnost mu je manja u odnosu na larotrektrinib (RR 54%). Najčešće nuspojave inhibicije NTRK su umor, neuropatija, hepatalna toksičnost, kognitivni poremećaji, hiperfagija, parestezija, ataksija, poremećaj percepcije bola. Nuspojave su najčešće blagog stepena, kod larotrektriniba dominira umor (33%), a entrektiniba izmena osećaja ukusa (47%).

Larotrektrinib

Larotrektrinib je doveo do blokade delovanja abnormalnog TRK proteina, koji nastaje NTRK fuzijom. Lek larotrektrinib je 16.9.2019. dobio uslovnu dozvolu za stavljanje u promet od strane EMA. Ova dozvola je izdata na osnovu dosadašnjih rezultata studija koje su u toku, a koji govore u prilog smanjenja tumora pacijenata: - ON-TRK, LOXO-TRK-15002, LOXO-TRK-15002 i LOXO-TRK-14001. Dosadašnji rezultati ovih studija govore da je od 102 uključena bolesnika sa NTRK karcinomima kod 67% došlo do smanjenja veličine tumora pacijenta i to za više od 50% svoje prvobitne veličine. Pored toga zabeležen je i brz terapijski odgovor (u roku od 2 meseca) [17]. Lek larotrektrinib je dostupan u obliku kapsula (25 i 100 mg) i u tečnom obliku za oralnu primenu. Odrasli pacijenti uzimaju terapiju na 12 h u terapijskoj dozi od 100 mg, sve dok je bolest stabilana (PR i SD do PD) a neželjeni efekti pri hvatljivi. Preporučena doza za decu se propisuje po telesnoj površini i to 100 mg/m² na 12 h i to do maksimalno 100

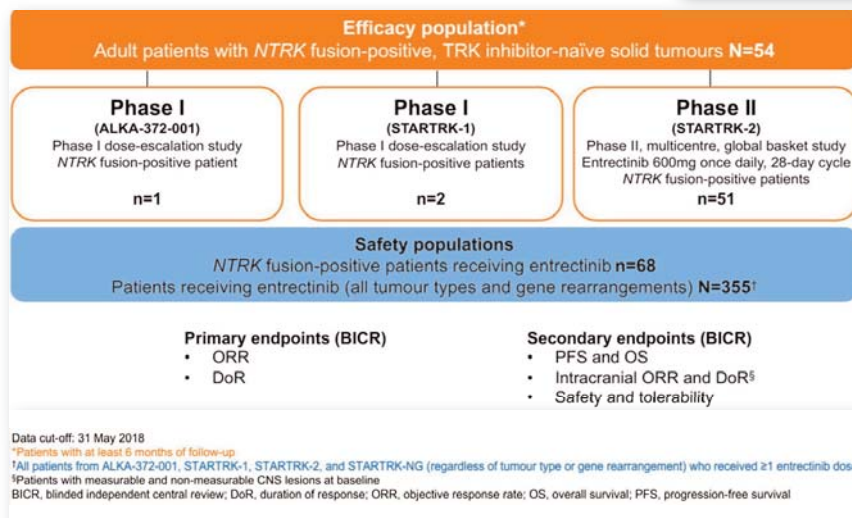
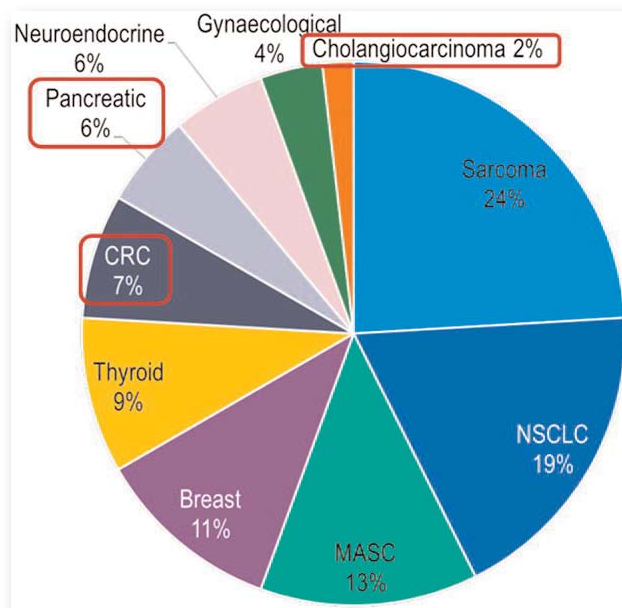
mg po dozi. Kod nuspojava gradusa 3 savetuje se prekid davanja leka i nastavka terapije nakon poboljšanja do početnog stanja ili nuspojava 1. gradusa. Ako se nuspojave terapije ne povuku tokom 4 nedelje od prekida leka, indikovano je trajni prekid terapije. Larotrektrinib je supstrat citohroma P450 (CYP) 3A, P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke (breast cancer resistance protein, BCRP). Istovremena primena larotrektriniba sa jakim inhibitorima CYP3A, P-gp-a i BCRP-a (npr. atazanavirom, klaritromicinom, indinavirom, itrakonazolom, ketokonazolom, nefazodonom, nelfinavirom, ritonavirovom, sakvinavirom, telitromicinom, troleandomicinom, vorikonazolom ili grejpom) može povećati koncentracije larotrektriniba u plazmi.

Istovremena primena larotrektriniba sa jakim ili umerenim induktorima CYP3A i P-gp-a (npr. karbamazepinom, fenobarbitalom, fenitoinom, rifabutinom, rifampicinom ili gospinom travom) može smanjiti koncentracije larotrektriniba u plazmi.

Entrektinib

Entrektinib je takođe inhibitor TRK receptora ali i protoonkogenske proteinske tirozinske kinaze ROS (ROS1) i kinaze anaplastičnog limfoma (ALK), čije se vrednosti IC₅₀ kreću od 0,1 do 2 nM. Glavni aktivni metabolit entrektiniba, M5, pokazao je sličnu potentnost i aktivnost protiv TRK, ROS1 i ALK in vitro [18]. Entrektinib je in vitro i in vivo ostvario inhibiciju ćelija karcinoma dobijenih od različitih vrsta tumora s fuzijama gena NTRK, ROS1 i ALK, uključujući supkutane i intrakranijalne tumore. Odobrena je upotreba kod bolesnika (starijih i dece od 12 godine) koji imaju NTRK potvrđen metastatski ili lokalno uznapredovali malignitet kod kojih ne postoji dostupna efikasnija opcija lečenja. Ovo je bio treći po redu lek u grupi tkivo/tumor-agnostičke onkološke terapije (tissue-agnostic therapy), nakon pembrolizumaba i larotrektriniba, koji se indikuje na osnovu otkrivene specifične mutacije koju malignitet poseduju a ne na osnovu tkiva iz kojeg se pojavljuju [19].

FDA je odobrio upotrebu entrektiniba 15. 8. 2019. na osnovu tri mala klinička istraživanja: ALKA-372-001 (2012-18), STARTRK-1 (2014-18) i STARTRK-2 (2015-u toku) [20]. Na osnovu prezentovanih podataka studija sa presekom 31. 5. 2018. godine analizirani su podaci 54 odrasle osobe sa NTRK pozitivnim malignitetom (slike 8-9) u uznapredovalom stadijumu bolesti. Bolesnici su imali 10 različitih tipova karcinoma i 19 različitih histologija. Medijana praćenja bila je 12,9 meseci (IQR 8,77-18,76). Kod 31 (57%) bolesnika zabeležen je terapijski odgovor i to CR (complete responses) kod 7% bolesnika i PR (partial reponses) kod 50% bolesnika. Medijana DOR (duration of response DOR) bila je 10 meseci [21].



Slika 8. Dizajn 3 studije tokom ispitivanja entrektiniba

Baseline characteristics		NTRK+ All patients (n=54)	NTRK+ CRC patients (n=4)	NTRK+ pancreatic patients (n=3)	NTRK+ cholangio patients (n=1)
Age, years	Range	21–83	56–75	31–50	34
Sex	Female	59%	4	0	1
	Male	41%	0	3	0
Race	White	80%	3	3	1
	Asian	13%	1	0	0
ECOG PS	0	43%	0	2	1
	1	46%	3	1	0
	2	11%	1	0	0
Prior lines of systemic therapy	0	37%	2	1	0
	1	20%	0	1	0
	≥2	43%	2	1	1
CNS mets at baseline		22%	0	0	0

Slika 9. Karakteristike bolesnika

Naknadno objavljeni podaci STARTRK-2 (studija II faze) svedoče povoljnim bezbednosnim profilom entrektiniba i dodatno pojačavaju pozitivan benefit–risk profil leka. Farmakokinetički parametri entrektiniba i njegova glavnog aktivnog metabolita (M5) opisani su kod zdravih ispitanika i bolesnika sa solidnim NTRK tumorima i bolesnika sa ROS1-pozitivnim karcinomom pluća.

Farmakokinetika entrektiniba i metabolita M5 linearna je pa ne zavisi dozi i vremenu. Stanje dinamičke ravnoteže uz svakodnevnu primenu leka postiže se unutar sedam dana za entrektinib odnosno dva nedelje za M5. Entrektinib je lipofilan molekul sa jakom pH zavisnom rastvorljivošću, što mu nakon peroralne primene garantuje brzo apsorbuje, dostižući maksimalne plazmatske koncentracije (Tmax) nakon približno 4-6 sati. Nisu prijavljene klinički značajne interakcije hrane na bioraspoloživost entrektiniba. Entrektinib i njegov glavni aktivni metabolit M5 u velikoj meri se vezuju za proteine u plazmi bez obzira na koncentraciju leka, pa je pri klinički značajnoj koncentraciji njihov procenat vezivanja iznosio > 99%. Geometrijska srednja vrednost volumena distribucije (Vz/F) entrektiniba iznosi oko 600 l, što ukazuje na opsežnu

distribuciju leka. Entrektinib dostiže visoke koncentracije i u mogu, što potvrđuje i njegovu visoku efikasnost kod moždanih primarni/sekundarnih maligniteta. Entrektinib se dominantno metabolize u M5 i M11 metaboli. Glavni put metabolizma entrektiniba je preko CYP3A4 (~76%). Ostali putevi metabolizma su drug CYP enzima te UGT1A4, čiji se udeo u metabolizmu procenjuje na < 25%. Aktivni metabolit M5 (koji nastaje posredstvom CYP3A4) te neposredni N-glukoronidni konjugat M11 (koji nastaje posredstvom UGT1A4) dva su glavna metaboli-ta entrektiniba u cirkulaciji [18]. Glavni put eliminacije entrektina iz organizma je fecesom (83%) i to (36% doze u obliku neizmenjenog entrektiniba i 22% u obliku metabolita M5), uz minimalno izlučivanje kroz mokraću (3%). Prema farmakokinetičkim analizama, prividni klirens (CL/F) iznosio je 19,6 l/h za entrektinib te 52,4 l/h za M5. Procenjeno poluvreme eliminacije za entrektinib je 20 sati a za M5 oko 40 sati. Entrektinib ima linearnu farmakokinetiku u rasponu doza od 100 mg do 600 mg. [18, 23].

Rezistencija na prvu generaciju TRK inhibitora

Nedavna istraživanja su pokazala da p. G667C i p.G595R mutacije na NTRK1 i p. G696A mutacije na NTRK3 genu dovode do rezistencije na terapiju TRK inhibitorima.

U toku su ispitivanja 1/2 faze (NCT 03215511) za selitrectinib (LOXO-195) i repotrectinib (TPX-0005) a preliminarni rezultati govore o potencijalnom benefitu LOXO-195 kod bolesnika sa TRK zavisnom rezistencijom na I liniju TRK inhibitora. Podskup pacijenata sa TRK nezavisnom rezistencijom, čini se da neće imati koristi od LOXO-195 [24].

Zaključak

Iako relativno retka mutacija kod većine tumora, NTRK fuzija se upravo najčešće sreće kod bolesnika sa višestruko negativnim ciljanim drajverima. Dostupnost TRK inhibitora stoga je od velike važnosti upravo za bolesnike kod kojih je veliki set dosada dostupnih ciljanih lekova onemogućen. TRK inhibitori još uvek nisu

dostupni u našoj zemlji, a podaci iz drugih populacija govore da je odgovor tumora sa NTRK fuzijom na ove lekove visok bez obzira na histološki tip tumora i iznosi preko 75%. U svetu veća dostupnost NGS-a povećaće broj novootkrivenih bolesnika sa NTRK fuzijom dajući im jedan dodatni modalitet lečenja u kombinovanom onkološkom lečenju

Literatura

1. Stankov K, Bogdanovic G, Popovic S. Tyrosine kinases in etiopathogenesis and therapy of malignant diseases: c-kit activating mutations. *Med Pregl* [Internet]. 2010; 63 (5–6): 380–6. Dostupno na: http://www.doiserbia.nb.rs/Article.aspx?ID=0025-810510_06380S
2. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2018 Dec 17; 15 (12): 731–47. Dostupno na: <http://www.nature.com/articles/s41571-018-0113-0>
3. Blais M, Lévesque P, Bellenfant S, Berthod F. Nerve Growth Factor, Brain-Derived Neurotrophic Factor, Neurotrophin-3 and Glial-Derived Neurotrophic Factor Enhance Angiogenesis in a Tissue-Engineered In Vitro Model. *Tissue Eng Part A* [Internet]. 2013 Aug; 19 (15–16): 1655–64. DOI: 10.1089/ten.tea.2012.0745
4. Amatu A, Sartore-Bianchi A, Bencardino K, Pizzutilo EG, Tosi F, Siena S. Tropomyosin receptor kinase (TRK) biology and the role of NTRK gene fusions in cancer. *Ann Oncol* [Internet]. 2019 Nov; 30:viii5–15. DOI: 10.1093/annonc/mdz383
5. Wang Y, Long P, Wang Y, Ma W. NTRK Fusions and TRK Inhibitors: Potential Targeted Therapies for Adult Glioblastoma. *Front Oncol* [Internet]. 2020 Nov 30; 10. DOI: 10.3389/fonc.2020.593578/full
6. 2022 Genentech USA I. NTRK Gene Fusions: A Driver of Oncogenesis [Internet]. Dostupno na: <https://www.genentechoncology.com/pathways/cancer-tumor-targets/ntrk.html>
7. Use of Diagnostic Algorithms for NTRK Fusion-Positive Tumors in Pathology Institutes in Switzerland. *Heal TIMES Oncol Hematol* [Internet]. 2021 Mar 8; Dostupno na: <https://healthbook.ch/open-access/reviews/use-of-diagnostic-algorithms-for-ntrk-fusion-positive-tumors-in-pathology-institutes-in-switzerland>
8. Solomon JP, Benayed R, Hechtman JF, Ladanyi M. Identifying patients with NTRK fusion cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2019; 30 (Suppl_8):viii16–22. DOI: 10.1093/annonc/mdz384
9. Benayed R, Offin M, Mullaney K, Sukhadia P, Rios K, Desmeules P i dr. High Yield of RNA Sequencing for Targetable Kinase Fusions in Lung Adenocarcinomas with No Mitogenic Driver Alteration Detected by DNA Sequencing and Low Tumor Mutation Burden. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2019 Aug 1; 25(15): 4712–22. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0225

10. Hung YP, Fletcher CDM, Hornick JL. Evaluation of pan-TRK immunohistochemistry in infantile fibrosarcoma, lipofibromatosis-like neural tumour and histological mimics. *Histopathology* [Internet]. 2018 Oct; 73 (4):634–44. DOI: 10.1111/his.13666
11. Connor A, Perez-Ordoñez B, Shago M, Skálová A, Weinreb I. Mammary Analog Secretory Carcinoma of Salivary Gland Origin With the ETV6 Gene Rearrangement by FISH. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2012 Jan; 36 (1): 27–34. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318231542a
12. Wang L, Motoi T, Khanin R, Olshen A, Mertens F, Bridge J, i dr. Identification of a novel, recurrent HEY1-NCOA2 fusion in mesenchymal chondrosarcoma based on a genome-wide screen of exon-level expression data. *Genes, Chromosom Cancer* [Internet]. 2012 Feb; 51 (2): 127–39. DOI: 10.1002/gcc.20937
13. Zehir A, Benayed R, Shah RH, Syed A, Middha S, Kim HR, i dr. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med* [Internet]. 2017 Jun 8; 23(6): 703–13. DOI: 10.1038/nm.4333
14. Gupta N, Verma VK. Next-Generation Sequencing and Its Application: Empowering in Public Health Beyond Reality. In 2019. p. 313–41. DOI: 10.1007/978-981-13-8844-6_15
15. Qin D. Next-generation sequencing and its clinical application. *Cancer Biol Med* [Internet]. 2019 Feb; 16(1):4–10. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0055
16. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, i dr. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* [Internet]. 2020 Nov; 31(11): 1491–505. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.07.014
17. European Medicines Agency [Internet]. 2021. Summary of the Risk Management Plan for Vitrakvi. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/vitrakvi-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
18. Meneses-Lorente G, Bentley D, Guerini E, Kowalski K, Chow-Maneval E, Yu L, i dr. Characterization of the pharmacokinetics of entrectinib and its active M5 metabolite in healthy volunteers and patients with solid tumors. *Invest New Drugs* [Internet]. 2021 Jun 18; 39(3): 803–11. DOI: 10.1007/s10637-020-01047-5
19. European Medicines Agency. Rozlytrek. 2019; Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rozlytrek>
20. NCI Staff. National Cancer Institute. 2019. FDA Approves Entrectinib Based on Tumor Genetics Rather Than Cancer Type. Dostupno na: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2019/fda-entrectinib-ntrk-fusion>
21. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, i dr. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol*. 2020 Feb 1; 21 (2):271–82. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6
22. Siena S, Demetri G, Doebele R, Chae Y, Conkling P, Garrido-Laguna I, i dr. Entrectinib in NTRK-fusion positive gastrointestinal cancers: integrated analysis of patients enrolled in three trials (STARTRK-2, STARTRK-1, and ALKA-372-001). *Ann Oncol* [Internet]. 2019 Jul; 30: iv134. DOI:10.1093/annonc/mdz154.023
23. European Medicines Agency. Rozlytrek-epar-product-information_hr [Internet]. 2019. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information_hr.pdf
24. Hyman D, Kummar S, Farago A, Georger B, Mausoren M, Taylor M, i dr. AACR Annual Meeting 2019. 2019. CT127 - Phase I and expanded access experience of LOXO-195 (BAY 2731954), a selective next-generation TRK inhibitor (TRKi). DOI: 10.1158/1538-7445.AM2019-CT127

Primljeno: 19. VI 2023.
Prihvaćeno: 3. VIII 2023.

UTICAJ PM10 ČESTICA NA KVALITET VAZDUHA U GRADU NIŠU

Miloš Pejčić¹, Jelena Zirojević¹, Jelena Filipović²

¹ Dom zdravlja Babušnica, Srbija

² Dom zdravlja Subotica, Srbija

SAŽETAK

Uvod: Lebdeće čestice PM10 predstavljaju smešu dima, čađi, prašine i metala. Visoke koncentracije ovih čestica dovode ne samo do oštećenja zdravlja nego i do pogoršanja kvaliteta životne sredine. Zbog negativnog dejstva sve više skreću pažnju stručnjaka, regulatornih tela i najšire javnosti.

Cilj rada: Cilj rada je bio da se prikažu rezultati praćenja koncentracija lebdećih čestica PM10 na teritoriji Grada Niša u periodu od januara do decembra 2016. godine, kao i da se utvrde eventualne sezonske varijacije koncentracija lebdećih čestica PM10 u pomenutom vremenskom periodu.

Materijal i metode: Koncentracije lebdećih čestica PM10 su praćene na mernom mestu koje se nalazi u dvorištu Instituta za javno zdravlje Niš. Uzorkovanje ambijentalnog vazduha i laboratorijsko ispitivanje vršeno je akreditovanim metodama, a rezultati ispitivanja tumačeni su u skladu sa Zakonom o zaštiti vazduha.

Rezultati: Postoji značajan porast koncentracije lebdećih PM10 čestica u toku zimskog perioda, odnosno u toku grejne sezone. Prisustvo dodatnog izvora emisije tokom sezone loženja je znatno uticalo na povećanje koncentracija pomenutih čestica.

Diskusija: U Evropskoj uniji se veliki broj smrtnih ishoda pripisuje česticama iz saobraćaja, dok je tokom 2000. godine došlo do gubitaka 3,6 miliona godina života usled aerozagađenja respirabilnim česticama. Prekoračenje godišnje granične vrednosti zabeleženo je na većini stanica u Srbiji tokom 2016. godine.

Zaključak: Koncentracije lebdećih čestica PM10, u analiziranom vremenskom periodu su bile značajno više od vrednosti propisanih važećom zakonskom regulativom.

Gljučne reči: lebdeće čestice PM10, zagađenje vazduha, grejna sezona

SUMMARY

Introduction: PM10 suspended particles are a mixture of smoke, soot, dust and metal. High concentrations of these particles not only lead to damage to health but also to the deteriorations of environmental quality. Because of their negative effects they are increasingly drawing the attention of experts, regulatory authorities and the general public.

The Aim: The aim was to present the results of monitoring the concentration of PM10 in the city of Niš in the period from January to December 2016, as well as to determine possible seasonal variations in the concentration of PM10 in the mentioned period of time.

Material and Methods: Concentrations of PM10 were monitored at the measure point located in the courtyard of the Institute for Public Health of Niš. The sampling of ambient air and laboratory testing was performed with accredited methods and the test results are interpreted in accordance with the Law on Air Protection.

Results: There is a significant increase in the concentration of suspended particles PM10 during the winter or during the heating season. The presence of additional emission sources during the heating season significantly influenced the increase in the concentration of said particles.

Discussion: In the European Union, a large number of deaths are attributed to particles from traffic, while in the year 2000, 3.6 million years of life were lost due to air pollution with respirable particles. Exceeding the annual limit value was recorded at most stations in Serbia during 2016.

Conclusion: The concentrations of the PM10, in the analyzed period of time, were significantly higher than the value prescribed by the current legal regulations.

Key words: particulate matter PM10, air pollution, heating season

Uvod

Kvalitet vazduha u Srbiji je velika briga, jer merenja pokazuju da građani po celoj zemlji udišu vazduh koji se smatra štetnim po zdravlje. Na primer, koncentracije PM2,5 i PM10 su puno

veće od onih koje su Evropska unija i World Health Organisation (WHO) postavili da bi zaštitile zdravlje. Kvalitet vazduha se ispituje u cilju prikupljanja podataka o prisustvu i distribuciji zagađivača, izvora zagađenja, rasporeda, transporta polutanata i određivanje njihovih koncentracija na određenim mernim mestima.

Adresa autora: dr Miloš Pejčić, lekar, Dom zdravlja Babušnica, Srbija. E-mail: milospejccic888@yahoo.com

Podaci dobijeni monitoringom su često nedovoljni, jer ne daju potpune podatke o aerozagađenju u određenom vremenu i prostoru da bi se utvrdila ljudska izloženost. Kako bi se podaci koji su dobijeni monitoringom mogli koristiti u proceni izloženosti, merna mesta se moraju postaviti na takozvanim „vrućim tačkama“ koje su neposredno uz velike emitere aerozagađenja, ali i na periferne lokacije, da bi se što bolje utvrdila izloženost celokupnog stanovništva [1]. Praćenje kvaliteta vazduha se vrši na lokalnom, nacionalnom i globalnom nivou. Lokalnim praćenjem se obuhvataju urbana područja, gradovi i bliža ili šira okolina. Na nacionalnom nivou prate se određene zemlje, a na globalnom međunarodne organizacije. EPA (Environmental Protection Agency) je kao glavne zagađivače vazduha označila čvrste čestice: sumpor-dioksid, ugljen-monoksid, azotne okside, ozon i teške metale za koje je definisala standarde u cilju zaštite zdravlja ljudi i ekosistema [2]. Pored prirodnih izvora, najznačajniji izvori antropogenog porekla uključuju termoelektrane i saobraćaj. Fine čestice i gasovi iz termoelektrana i saobraćaja, prekursori respirabilnih čestica, obično potiču od procesa sagorevanja. Opšte posmatrano, uticaj na zdravlje ljudi, efekti na životnu okolinu i sudbina čestica zavise od njihove veličine. Što su čestice manje mogu dopreti dalje od izvora emisije s jedne strane, a s druge strane takve čestice imaju osobinu da dublje i efikasnije prodiru u pluća čoveka [3]. Čestice koje su najvažnije sa gledišta atmosfere hemije, fizike i zdravstvenih efekata su čestice u opsegu 0,002 do 10 μm i klasifikuju se kao:

- PM 10-2,5– grube čestice- inhalabilne čestice, frakcije između 2,5 i 10 μm
- PM 2,5-0,1– fine čestice frakcije između 2,5 i 0,1 μm
- PM 0,1– ultrafine čestice, sve čestice $\geq 0,1 \mu\text{m}$.

One koje su posebno značajne zbog mogućnosti prodora u dubljim delovima pluća su lebdeće čestice PM10 čiji je prečnik manji od 10 mikrometara. PM10 je obično smeša koja obuhvata dim, čađ, prašinu, soli, kiseline i metale. Poreklo grubih lebdećih čestica je dvojako, kako

urbano, tako i ruralno. Osnovni izvori su: motorna vozila, peći za sagorevanje drveta, prašina sa gradilišta, prašina sa odlagališta i deponija, prašina iz poljoprivrednih regiona, požari, industrijska postrojenja (termoelektrane, postrojenja za prženje rude, cementare) i vetrom podignuta prašina [4]. Zbog svog negativnog dejstva na ljudsko zdravlje, respirabilne lebdeće čestice sve više skreću pažnju stručnjaka, regulatornih tela i najšire javnosti. Zakonska regulativa Evropske unije već dugi niz godina, a od 2010. godine i srpska regulativa propisuju monitoring dve frakcije čestica prisutnih u ambijentalnom vazduhu, manjih od 2,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ takozvanih finih čestica i manjih od 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, u čiji sastav ulaze pored finih čestica i grube čestice koje su iz opsega od 2,5-10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Cilj rada

Cilj rada je bio da se prikažu rezultati praćenja koncentracija lebdećih čestica PM10 na teritoriji Grada Niša u periodu od januara do decembra 2016. godine, kao i da se utvrde eventualne sezonske varijacije koncentracija lebdećih čestica PM10 u pomenutom vremenskom periodu.

Materijal i metode

Koncentracije lebdećih čestica PM10 su praćene na jednom mernom mestu u gradu, jednom nedeljno u toku cele godine. Merno mesto se nalazi u dvorištu Instituta za javno zdravlje Niš. Ovo je širi gradski centar. U blizini mernog mesta nema industrije. Izvori aerozagađenja su kotlarnica Univerzitetskog kliničkog centra Niš na udaljenosti od 300 m od mernog mesta i individualna ložišta. Izvor aerozagađenja je i drumski saobraćaj. Frekvencija vozila je oko 2.000 vozila u vremenskom intervalu od jednog časa u oba smera. U blizini mernog mesta postoji raskrsnica na udaljenosti od 150 m i autobuska stanica na udaljenosti od 100 m. Sve ulice u blizini mernog mesta su asfaltirane, širine 5 do 10 m, a održavanje čistoće u najbližoj okolini je zadovoljavajuće.

Uzorkovanje ambijentalnog vazduha i laboratorijsko ispitivanje vršeno je akreditovanim

metodama, a rezultati ispitivanja tumačeni su u skladu sa Zakonom o zaštiti vazduha (Sl. glasnik RS br. 36/09) i Uredbom o uslovima za monitoring i zahtevima kvaliteta vazduha (Sl. glasnik RS br. 11/2010, 75/2010 i 63/2013) [5, 6]. Metode za uzimanje uzoraka ambijentalnog vazduha za određivanje lebdećih čestica PM10 su opisane u standardima SRPS EN 12341:2008, Kvalitet vazduha-Određivanje frakcije PM10 lebdećih čestica-Referentna metoda i postupak ispitivanja na terenu radi demonstriranja ekvivalentnosti mernih metoda. Provera kvaliteta merenja, način obrade i prikaza rezultata i ocena njihove pouzdanosti i verodostojnosti, sprovedeno je prema propisanim metodama merenja i zahtevima standarda SRPS ISO/IEC 17025. Za uzorkovanje je korišćen Uzorkivač ambijentalnog vazduha Mod. MVS6, proizvođača Sven Leckel, Nemačka, sa odgovarajućim usisnim cevima i odgovarajućim ulazima za uzorkovanje PM10 koji je direktno povezan sa filterskim supstratom (Glass fiber filter dia 47/50 mm Whatman) i uređajem za regulaciju protoka.

U radu su prikazane prosečne godišnje koncentracije, percentili C50 i C98, procenat dana sa vrednostima zagađujuće materije preko dozvoljenih vrednosti kao i koncentracije lebdećih čestica PM10 po sezonama.

Prema Uredbi o uslovima za monitoring i zahtevima kvaliteta vazduha (Sl. glasnik RS br. 11/2010, 75/2010 i 63/2013) [6], za period uzorkovanja 24 časa, granična vrednost za PM10 frakciju lebdećih čestica je $50 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$, dok je tolerantna vrednost za isti parametar $75 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$. Na godišnjem nivou granična vrednost za PM10 frakciju lebdećih čestica je $40 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$, dok je tolerantna vrednost $48 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Rezultati rada

Na mernom mestu Institut za javno zdravlje Niš, srednja godišnja koncentracija PM10 frakcije lebdećih čestica je bila viša od tolerantne vrednosti i iznosila $56,1 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$, medijana $38,60 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$, a percentil C98 $265,2 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$. Maksimalna zabeležena vrednost iznosila je $295,15 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$. U periodu ispitivanja zabeleženo je 17 dana (31%) sa vrednostima preko dnevne granične

vrednosti, odnosno 9 dana (16%) sa vrednostima preko dnevne tolerantne vrednosti (tabela 1).

Tabela 1. Koncentracije PM10 čestica ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) u 2016. godini

Godišnji izveštaj	PM10 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
Broj merenja	55
Srednja godišnja vrednost	56,1 **
C50	38,60
C98	265,2 *
Minimalna vrednost	6,7
Maksimalna vrednost	295,15 *
Granična vrednost (GV-srednja godišnja)	40
Broj dana preko GV-dnevna	17
% dana preko GV-dnevna	31%
Tolerantna vrednost (TV-srednja godišnja)	48
Broj dana preko TV-dnevna	9
% dana preko TV-dnevna	16%

Koncentracije preko tolerantne vrednosti *
Koncentracije preko granične vrednosti **

Rezultati merenja koncentracije ukupnih lebdećih čestica PM10 u periodu grejne sezone (januar, februar, mart, oktobar, novembar i decembar) i sezone van loženja (april, maj, jun, jul, avgust i septembar) 2016. godine su prikazani u tabelama.

Tabela 2. Koncentracije PM10 čestica ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) u 2016. godini, sezona loženja

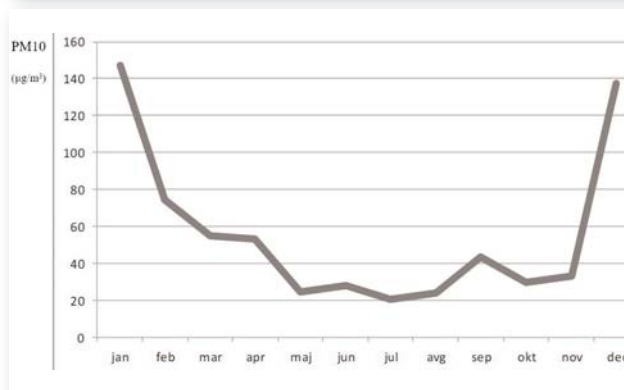
Mesec u kome je vršeno merenje	Prosečna mesečna vrednost konc. PM10 čestica ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
januar	147,43 *
februar	74,4 **
mart	54,94 **
oktobar	29,52
novembar	33,21
decembar	137,23 *

Tabela 2. pokazuje da je u januaru mesecu bila koncentracija PM10 čestica $147,43 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$ što znači da je bila mnogo iznad tolerantne vrednosti, i da je to za grejnu sezonu najveća izmerena vrednost. U februaru i martu je bila iznad granične vrednosti.

U tabeli 3. prikazani su rezultati za sezonu van loženja, gde se iz priloženog vidi da je u aprilu koncentracija PM10 čestica malo veća iznad granične vrednosti, a da je u ostalim mesecima koncentracija bila zadovoljavajuća.

Tabela 3. Koncentracije PM10 čestica ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) u 2016. godini, van sezone loženja

Mesec u kome je vršeno merenje	Prosečna mesečna vrednost konc. PM10 čestica ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
april	52,94 *
maj	24,65
jun	27,83
jul	20,35
avgust	23,89
septembar	43,4



Grafikon 1. Prosečne mesečne koncentracije PM10 čestica u 2016. godini

Na grafikonu 1. je prikazan odnos koncentracija u toku cele godine, koji govori u prilog tome da je prisustvo dodatnog izvora emisije (kotlarne i individualna ložišta) tokom sezone loženja znatno uticalo na povećanje koncentracija lebdećih čestica PM10, pa su utvrđene prosečne i maksimalne vrednosti značajno više u odnosu na vrednosti van sezone loženja.

Na osnovu prikazanih podataka možemo doći do zaključka da postoji značajan porast koncentracije lebdećih PM10 čestica u toku zimskog perioda, odnosno u toku grejne sezone. Vrednosti u januaru i decembru prelaze tolerantnu vrednost koja iznosi $75 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Februar, mart i april su meseci koji imaju koncentraciju PM10 čestica koja je veća od granične vrednosti od $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Za period maj-novembar srednje vredno-

sti su se kretale od $20,35$ do $43,40 \mu\text{g}/\text{m}^3$ što je u granicama normale.

Diskusija

PM10 su među najopasnijim polutantima u vazduhu, one prilikom udisanja napadaju ljudski respiratorni sistem, utiču na njegovu otpornost i deponuju se u najdubljim delovima pluća. Zdravstveni problemi otpočinju kada organizam počne da se brani od ovih čestica. Ukoliko dopeju do pluća čestice usporavaju razmenu kiseonika i ugljen-dioksida, skraćujući dah. To vodi do većeg naprezanja srca, u uslovima povećanog napora, kako bi se kompenzovao smanjeni unos kiseonika. Obično, ljudi koji su najosetljiviji na ovakve otežane uslove obolevaju od respiratornih bolesti kao što su emfizem, bronhitis, astma i srčani problemi. Čestice kao i materije u vidu tečnosti i gasova koje se unose zajedno sa česticama na kojima se adsorbuju, ako se udahnu, a otrovne su, mogu doprineti i oštećenju organa kao, na primer, bubrega i jetre. Pored toga što oštećuju zdravlje PM10 umanjuju i vidljivost tokom dana, jer stvaraju efekte vidljivosti koji su karakteristični za izmaglicu koja se često prepoznaje kao smog. Nova uredba propisuje da je 35 dana u godini dozvoljeni interval sa povećanom koncentracijom PM10 čestica, koje su zbog svog aerodinamičkog prečnika minimalne i opstaju lebdeći u vazduhu, tako da lako ulaze u disajne puteve i izazivaju negativan uticaj na zdravlje ljudi.

Rezultati nedavno objavljene studije sprovedene u tri evropske zemlje gde živi 75 miliona stanovnika Austriji, Švajcarskoj i Nemačkoj, procenjuju da je izloženost respirabilnim česticama odgovorna za oko 40.000 smrtnih slučajeva godišnje. Polovina broja ovih smrtnih ishoda se pripisuje česticama iz saobraćaja, što je jednako broju ljudi koji godišnje nastrada u Evropskoj uniji u saobraćajnim udesima. Procenjeno je da je u EU tokom 2000. godine došlo do gubitaka 3,6 miliona godina života usled aerozagađenja respirabilnim česticama [7].

Agencija za zaštitu životne sredine je 2016. godine nastavila sa kontinuiranim sprovođenjem operativnog monitoringa kvaliteta vazdu-

ha u državnoj mreži za praćenje kvaliteta vazduha na nivou Republike Srbije. Prekoračenje godišnje granične vrednosti ($40 \mu\text{g}/\text{m}^3$) zabeleženo je na većini stanica. Najveće srednje godišnje vrednosti bile su na stanicama: Valjevo ($69 \mu\text{g}/\text{m}^3$), Užice ($64 \mu\text{g}/\text{m}^3$), Sremska Mitrovica i Beograd ($49 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Ona takođe navodi da je u aglomeracijama Novi Sad, Pančevo, Bor i Niš tokom 2016. godine vazduh bio I kategorije, čist ili neznatno zagađen. Najmanja srednja godišnja vrednost bila je u Šapcu ($16 \mu\text{g}/\text{m}^3$), a najveća izmerena srednja vrednost je u Čačku ($64 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Izuzetno visoke maksimalne dnevne vrednosti koncentracija, koje su 4-5 puta bile veće od dozvoljene, javile su se u Nišu ($295 \mu\text{g}/\text{m}^3$), Sevojnu ($231 \mu\text{g}/\text{m}^3$), Pančevu ($229 \mu\text{g}/\text{m}^3$) i Čačku ($216 \mu\text{g}/\text{m}^3$) [8].

Mnoga istraživanja prethodnih godina dovela su do zaključka da različiti polutanti u vazduhu dovode do promene kvaliteta istog, a sve to zajedno ima različiti uticaj na zdravlje čoveka i njegove organe. Materije kao što su dim, čađ, prašina i metali, se nalaze u različitim koncentracijama u vazduhu, u zavisnosti od područja ili sredine u kojem se mere. U urbanim sredinama ili gradovima su to veće koncentracije zahvaljujući svakodnevnom saobraćaju, industrijama i mnogim hemikalijama koje ljudi koriste. S druge strane ni ruralne sredine ne zaostaju zbog prevelike upotrebe uglja lošeg kvaliteta i visokog sadržaja sumpora, kao i veliki broj starih i dotrajalih vozila koja koriste, takođe, gorivo vrlo lošeg kvaliteta. U obzir se uzimaju i vremenske prilike kao što su visoke temperature i različiti smerovi i brzina vetra [9].

Zaključak

Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da su koncentracije lebdećih čestica PM10, u analiziranom vremenskom periodu, bile značajno više od vrednosti propisanih važećom zakonskom regulativom. S obzirom na to da su maksimalne vrednosti tokom godine zabeležene u zimskom periodu, sezonske varijacije koncentracije lebdećih čestica PM10 su značajne i u skladu su sa tendencijama u drugim zemljama.

Ispitivani vremenski period nije dug da bi pružio pravu sliku o stanju kvaliteta vazduha u Nišu, a na osnovu koncentracija lebdećih čestica u ambijentalnom vazduhu. Za nepotpunu sliku su svakako odgovorni i broj mernih mesta, kao i dinamika uzorkovanja. Sprovedenje monitoringa je izuzetno značajno za unapređenje saznanja o česticama u vazduhu, što svakako može uticati na redefinisane regulative uključujući i granične vrednosti za respirabilne čestice u ambijentalnom vazduhu. Pri utvrđivanju povišenih vrednosti potrebne su hitne mere koje obezbeđuju bolje planiranje procesa koji će dovesti do poboljšanja kvaliteta vazduha na lokalnom nivou. Zbog svega toga bitno je nastaviti sa daljim praćenjem koncentracija ovih polutanata, a u skladu sa materijalnim mogućnostima povećati broj mernih mesta i dinamiku uzorkovanja.

Literatura

1. Stojanović D. Higijena sa medicinskom ekologijom. 2012; 240:184-88.
2. Briggs D. Environmental Health Indicators: Framework and Methodologies. 1999; 122: 36-8.
3. Stojanović D. Higijena sa medicinskom ekologijom, Praktikum za studente medicine 2012; 171: 132-36.
4. Stanković-Nikić D. Aerozagađenje I zdravlje. 2003; 296: 14-15.
5. Zakon o zaštiti vazduha („Službeni glasnik RS“, broj 36/09).
6. Uredba o uslovima za monitoring i zahtevima kvaliteta vazduha („Službeni glasnik RS“, broj 11/2010, 75/2010 i 63/2013).
7. www.environment-agency.gov.uk MCERTS Performance Standards for OPAMs, Version 1, January 2004.
8. Radić R, Knežević N, Lazić V, Arsenović B. Uticaj lebdećih čestica na kvalitet vazduha u gradu Banja Luka. XX Simpozijum o koroziji i zaštiti materijala, CDZM, Knjiga radova Podgorica. 2006; 129-134.
9. Knežević J, Jović B, Marić-Tanasković L, Dimić B, Popović T. Kvalitet vazduha u Republici Srbiji 2016. godine. 2017; 60: 36-9.

PRIKAZ SLUČAJA

Primljeno: 1. IX 2023.
Prihvaćeno: 14. IX 2023.

MONACOLIN - OD PREVENCIJE DO NEŽELJENIH EFEKATA

Danijela Tasić^{1,2}, Stevan Glogovac²,
Radmila Veličković Radovanović^{1,2}, Zorica Dimitrijević^{1,2}, Branka Mitić^{1,2}

¹ Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet; Niš, Srbija

² Univerzitetski klinički centar, Klinika za nefrologiju, Niš, Srbija

SAŽETAK

Crveni pirinač se koristi kao dodatak ishrani za regulaciju lipidnog poremećaja. Glavna farmakološki aktivna supstanca je monakolin K, koji je po svojoj strukturi sličan lovastatinu. Crveni pirinač takođe sadrži različite hemijske i biljne supstance koje mogu da dodatno utiču na pojavu neželjenih efekata. Naprimera, crveni pirinač sadrži mikotoksin citrinin i druge supstance koje još uvek nisu detaljno toksikološki analizirane, ali postoje dokazi da imaju nefrotoksično dejstvo i mogu da izazovu oštećenje tubula i bubrega. Do danas, najbrojnija istraživanja o neželjenim efektima monakolina K su dobijena analizom prikaza slučaja, pošto suplementi nisu predmet specifičnih kliničkih i pretkliničkih analiza. Prikazujemo pacijenta sa neželjenim efektima suplementa za regulaciju poremećaja lipida koji sadrži monakolin K.

Zaključak: Upotreba suplemenata za regulaciju lipidnih poremećaja je česta kod osoba koje su zainteresovane za lečenje na prirodan način ili kod osoba kod kojih su se ranije ispoljila neželjena dejstva hipolipemika. Neželjeni efekti suplementa sa monakolinom K mogu da se ispolje kod starih osoba rhabdomiolizom, poremećajem funkcije burbega, elektrolita i oštećenjem jetre.

Cljučne reči: monakolin, crveni pirinač, neželjeni efekti, suplementi

SUMMARY

Red yeast rice (RYR) is used as a dietary supplement for the regulation of lipid disorders. Its main pharmacologically active substance is monacolone K (Mon K), which is homologous to lovastatin in its structure. RYR also contains other herbal and chemical substances that can further contribute to side effects. For example, red yeast rice contains the mycotoxin citrinin and other substances that have not yet been extensively evaluated toxicologically, but there is evidence that it has a nephrotoxic effect and can cause tubular damage and renal failure. To date, the most extensive information on the benefit / risk profile of Mon K has been obtained from individual case reports and adverse reaction reports since supplements are not subject to specific clinical and pre-clinical trials. We show a patient with the side effects of a dietary supplement for the regulation of lipid disorders containing Mon K.

Conclusion: Although the use of supplements for the regulation of lipid disorders makes sense in individuals who have previously experienced side effects of applied hypolipidemic drugs, it is possible especially in the elderly and during the use of supplements with RYR and monacolin K side effects and even electrolyte disorder.

Keywords: monacolone, red yeast rice, side effects, supplements

Introduction

Of all the risk factors affecting the onset of cardiovascular disease, hypercholesterolemia is classified as modifying risk factors. The main goal of treating dyslipidemia is not only to achieve the low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) target but also to reduce cardiovascular risk. Studies have shown that the reduction of atherogenic LDL-C by 1 mmol / l reduces the relative risk of cardiovascular disease by more than 1%, which is achieved by the introduction of non-pharmacological and pharmacological

therapeutic measures. If the target value of atherogenic cholesterol is not reached, experts recommend that supplements should be used in primary prevention in people who do not tolerate drugs for lipid disorders, noting that supplements cannot replace drug therapy. It is estimated that about 5% of people have complete intolerance to statins, which is the main reason for discontinuation of therapy and failure to treat lipid disorders. Lipid lowering supplements are believed to have different pleiotropic effects but also better tolerability and safety [1]. In addition, patients with sarcopenia and over 75 could benefit from the use of such supplements, but they are also a particularly vulnerable group at

Adresa autora: Prim dr sc. **Danijela Tasić**, naučni saradnik, Univerzitetski klinički centar Niš, Klinika za nefrologiju, Niš, Srbija. E-mail: danijeladt@gmail.com

high risk for side effects [2]. All lipid-lowering supplements are grouped by mechanism of action into: natural intestinal cholesterol absorption inhibitors, liver cholesterol synthesis inhibitors, and LDL-C cholesterol secretion supplements [3].

RYR was obtained by fermentation of rice and, depending on the procedure used, polyketides and several subtypes of monacolin (Mon) M, L, J, X and K may be found. The main mechanism of action of RYR is reversible inhibition of the activity of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA (HMG-CoA) reductase, the main enzyme for the synthesis of endogenous cholesterol. The pharmacokinetic properties of Mon K are characterized by a relatively short half-life, limited intestinal absorption and metabolism via cytochrome P450 (CYP) 3A [4]. The efficacy of RYR for cholesterol reuptake has been examined and proven in numerous studies [5]. The dose of Mon K in red rice is different and ranges from 3mg to 10mg. Although a dose of Mon K in supplements of 10mg / day has been designated as safe for use, there are some cases with severe adverse reactions related to monacolin from RYR even when the administered dose is less than 3mg / day. The adverse effects of MonK, which are similar to statins, have so far been reported in the literature [6]. However, the European Lipid Disorders Control Guidelines 2016 considered the possibility of introducing lipid-lowering supplements into good clinical practice protocols [7].

The aim of this study is to present a clinical case of a patient with severe electrolyte disorder, rhabdomyolysis caused by the use of a lipid lowering supplement.

Case presentation

We present a 70-year-old female who required hospital treatment for a disease that occurred abruptly seven days earlier and severe electrolyte disorder, fever, worsening of the general condition, disorientation, instability, liver damage, and elevated (CK) creatine kinase values. Disturbed values of electrolyte, LDH, very high CK values along with parameters of liver func-

tion with preserved diuresis and blood pressure values and a nominal MSCT scan of the endocranium were found. Of the comorbidities, the patient states that a few years back, she cures high blood pressure with beta-blockers and occasionally takes medicaments for obstipation. Earlier medical documentations show that 2015. is a value TC 7.60 mmol/L, HDL-C 1.34 mmol/L, LDL-C 5.20 mmol/L, Tg 2.31 mmol/L, there was a normal functional status of the thyroid gland TSH 2.402 mIU/L, FT4 8.30 mIU/L. In our patient CIOMS & RUCAM score [8] was 5, ie the result indicates possible hepatocellular type of liver damage. The causes of hepatobiliary damage were not found ultrasonographically, infectious hepatitis was excluded, no information was available on previous liver disease, airways, alcohol consumption. After discontinuing the use of a supplement containing RYR and monacolin 10mg (original name Caps Normolip) values normalized in 5 days. There is no precise information on the length of supplementation. The dynamics of biochemical analyzes are shown in graphs 1, 2 i 3:

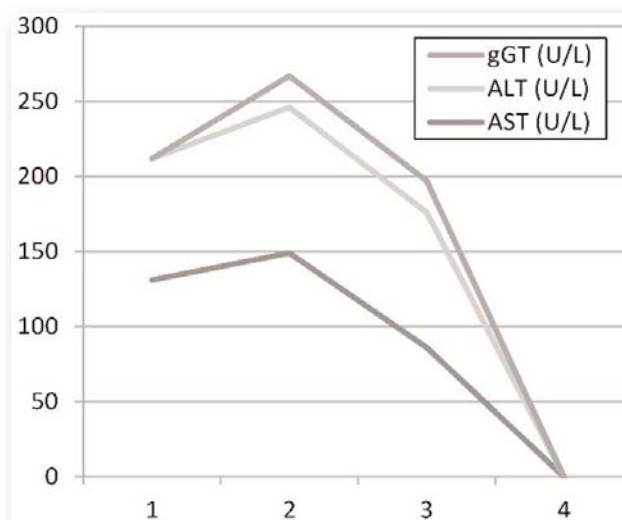


Fig. 1: Dynamics of baseline parameters for liver function assessment

General urin analysis on admission is: PH 5.5 turbid, yellow, organized urine sediment: 3-4 dysmorphic erythrocytes, 12-14 leukocytes, bacterium mass, and *Klebsiella oxytoca* 100.000/ml isolated from the same sample by urinoculture.

We have used the Naranjo probability scale, which can indicate a probable adverse drug

reaction [9]. The score was 7, which is indicative of adverse drug reaction.

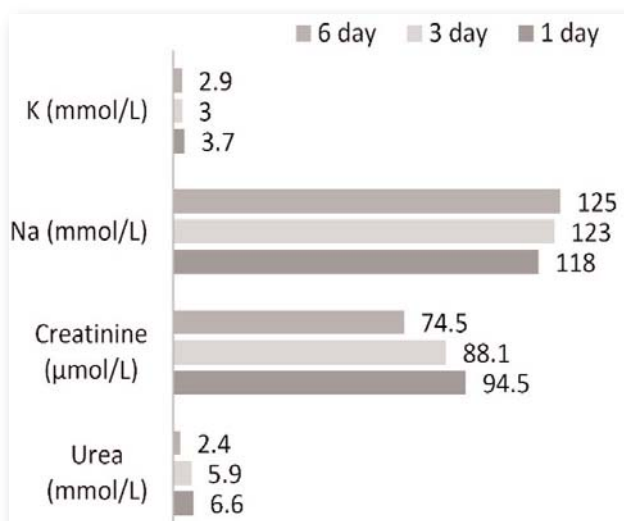


Fig 2: Dynamics of basic parameters of electrolyte status and nitrogen balance

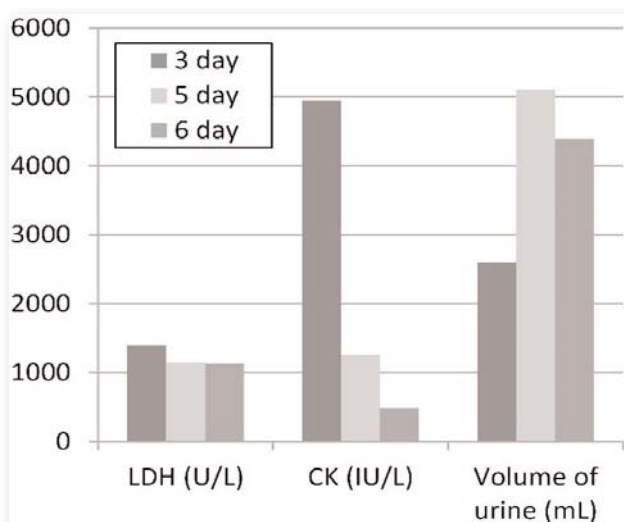


Fig 3: Myolysis parameters and urine volume

Discussion

A In this paper, we describe the adverse reaction of a lipid-regulating supplement containing RYR and MonK 10mg. Monacolin K works by blocking cholesterol synthesis, enhances endothelial function and has an anti-inflammatory effect. It is thought that MonK from RYR can reach different serum concentrations up to four times higher than desired. It interferes with food and medication via the CYP3A4 system, and the undesirable effects of monacolin K can be expressed if the administered dose is less than 3mg / day [10]. For example, grapefruit juice, cyclo-

sporine, niacin, fibrates, verapamil, coumarin, macrolides, antifungals can potentiate the myotoxic effect and lead to rhabdomyolysis. The pharmacokinetics of MonK is that it has a very short half-life and limited intestinal resorption. Most but not all studies have shown high individual variability in terms of its efficacy and safety [11]. It is estimated that more than 80% of RYR products contain high levels of nephrotoxic mycotoxin citrinin and other chemicals such as insecticides and pesticides can be found in the red gland. Testing of various products containing RYR have shown that due to the non-standard technological process of preparation, there is a difference in the concentration of MonK as well as different content of mycotoxin citrinin which is nephrotoxic, carcinogenic, mutagen. According to some estimates, the use of RYR (red yeast rice) up to 4.5 years is allowed in the literature [12]. It is recommended that the preparation containing RYR should be discontinued if fever occurs, unexplained muscle pain, constipation, abdominal discomfort. Interestingly, epidemiological studies have shown that there is a poorly regulated lipid disorder in women, while 62% to 71% of women have the side effects of a MonK supplement. Increase in transaminase occur within two weeks to one year of initiation of drug use. This serious complication was reported in 60% of patients requiring hospital treatment [13]. Studies in experimental models have shown that long-term use of citrinin leads to hyperplasia of the kidney epithelium, adenoma and renal cancer, while a meta-analysis involving 20 clinical studies showed that renal complications were described in only 8 studies with up to 5% incidence [14-16]. There are no data on electrolyte disturbance associated with the use of the monacoline K preparation. Authors should discuss the results and how they can be interpreted in perspective of previous studies and of the working hypotheses. The findings and their implications should be discussed in the broadest context possible. Future research directions may also be highlighted.

Conclusions

In addition to the lack of evidence that lipid correction supplements with monacolin K do not repair cardiovascular morbidity and mortality, they also have side effects very similar to statins. Although the use of supplements for the regulation of lipid disorders makes sense in individuals who have previously experienced undesirable effects of applied hypolipemics, it is possible especially in the elderly and during the use of supplements with RYR and monacolin K side effects and even electrolyte disorders, and treatment is based on discontinuation of use preparations and symptomatic therapy.

References

1. Poli A. Primary prevention and hypercholesterolaemia: „Doc, please, give me the natural statin“. *Europ Hearts Journal* 2019, 26 (suppl B): B71-B72.
2. Mazzanti G, Angela-Moro P, Raschi E, Cas da R, Menniti-Ippolito F. Adverse Reactions to dietary supplements containing red yeast rice: assessment of cases from the Italian surveillance system. *Br J Clin Pharmacol* 2017, 83 (4): 894-908.
3. Cicero A, Colleti A, Barjaktari G, Descamps O, Djuric MD et al on behalf on the International Lipid expert Panel (ILEP). Lipid Lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci* 2017, 13 (5), :965-1005.
4. Yates AA, Erdman JW, Shao A, Dolan LC, Griffiths JC. Bioactive nutrients-time for tolerable upper intake levels to address safety. *Rep Prog Phys* 2017, 84: 94-101.
5. Pirro M, Vetrani C, Bianchi C, Mannarino MR, Bernini F et al. Joint position statement on „Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia“ of the Italian Society of Diabetology (SID) and of the Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017, 27: 2-17.
6. Farkouh A, Boumgartel Ch. Mini-review: medication safety of red yeast rice products. *International Journal of General Medicine* 2019, 12: 167-171.
7. Maciej B, Eric B, Olivier SD, Lars E, Marat E et al. The role of red yeast rice (RYR) supplementation in plasma cholesterol control: A review and expert opinion. *Atherosclerosis Supplement* 2019, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosisup.2019.08.023>
8. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Graham I, De Backer G et al. Authors /Task Force members. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of Dyslipidemia: The task Force for the management of Dyslipidemia of The European Society of cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) developed with the special Contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016, 253: 281-344.
9. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981, 30: 239-45.
10. Danan G, Benichou C. RUCAM Causality Assessment. *J Clin Epidemiol* 1993, 46: 1323-30.
11. Song J, Luo J, Ma Z, Sun Q, Wu Ch, Li X. Quality and Authenticity Control of Functional Red Yeast Rice-A Review. *Molecules* 2019, 24, 1944. doi:10.3390/molecules24101944.
12. Burke EM. Red yeast rice for the treatment of dyslipidemia. *Curr Atheroscler. Rep* 2015, 17 (4): 495. doi:10.1007/s11883-015-0495-8.
13. EFSA Panel of Foods Additives and Nutrient Sources Added to Food, Younes M, Aggett P, Aguilar F, Crebelli R, Dusemund B et al. Scientific opinion on the safety of monacolins in red yeast rice. *EFSA Journal* 2018, 16 (8): 5386. doi:10.2903/j.efsa.2018.5368.
14. Dujovne C A. Red Yeast Rice Preparations: Are They Suitable Substitutions for Statins? *The American Journal of Medicine* 2017, 130 (10): 1148-1150.
15. Prasad GV, Wong T, Meliton G, Bhaloo S. Rhabdomyolysis due to red yeast rice (*Monascus purpureus*) in a renal transplant recipient. *Transplantation* 2002, 74 (8): 200-1.
16. Menniti-Ippolito F, Mazzanti G, Santuccio C, Moro PA, Calapai G et al. Surveillance of suspected adverse reactions to natural health products in Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008, 17, 626-35.

UPUTSTVO AUTORIMA

Definicija časopisa

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM je časopis Okružne podružnice SLD u Leskovcu. Objavljuje originalne radove iz svih grana medicine, pregledne radove po pozivu, prethodna saopštenja, aktuelne teme, stručne radove, prikaze slučajeva, edukacione radove, radove iz istorije medicine i zdravstva, bioetike i 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 apstrakti sa stručnih sastanaka, simpozijuma i kongresa publikuju se kao suplementum.

Priprema rada

Radovi moraju biti napisani prema uputstvu. Predsednik i Uređivački odbor određuju recenzente iz Redakcijskog odbora za relevantnu oblast.

Radovi od 2023. godine štampaće se na srpskom i engleskom jeziku. Engleska verzija mora da bude lektorisana. Nekoristiti za prevod Google translate.

O izboru radova za štampanje odlučuje glavni urednik, na osnovu predloga Uređivačkog odbora.

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 apstrakta u drugom časopisu.

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

Tekst rada ukucati u Microsoft Wordu latinicom, sa dvostrukim proredom, fontom Times New Roman i veličinom slova 12 tačaka. Sve margine podesiti na 25 mm, veličinu stranice na format A4, a tekst kucati s levim poravnanjem i uvlačenjem svakog pasusa za 10 mm, bez deljenja reči. Posle svakog znaka interpunkcije staviti samo jedan prazan karakter. Ako se u tekstu koriste specijalni znaci (simboli), koristiti font Symbol. Podaci o korišćenoj literaturi u tekstu označavaju se arapskim brojevima u uglastim zagradama - npr. [1, 2], i to onim redosledom kojim se pojavljuju u tekstu. Stranice numerisati redom u okviru donje margine, počev od naslovne strane.

Za nazive lekova koristiti isključivo generička imena. Uređaji (aparati) se označavaju fabričkim nazivima, a ime i mesto proizvođača treba navesti u obliku zagradama. Ukoliko se u tekstu koriste oznake koje su spoj slova i brojeva, precizno napisati broj koji se javlja kao eksponent ili kao indeks (npr. ^{99}Tc , IL-6, O₂, B₁₂, CD₈).

Ukoliko je rad deo magistarske teze, doktorske disertacije, ili je urađen u okviru naučnog projekta, to treba posebno naznačiti u napomeni na kraju teksta. Takođe, ukoliko je rad prethodno saopšten na nekom stručnom sastanku, navesti zvaničan naziv skupa, mesto i vreme održavanja.

Rukopis rada dostaviti u elektronskoj formi na imejl Okružne podružnice SLD-a Leskovac: podrucnica.sldle@gmail.com

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, sažetak i ključne reči, tekst, zahvalnice, reference, tabele i legende za ilustracije.

Naslovna strana. Na posebnoj, prvoj stranici rukopisa treba navesti sledeće: naslov rada bez skraćenica; puna imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima; zvaničan naziv ustanova u kojima autori rade, mesto i državu. U složenim organizacijama navodi se ukupna hijerarhija (npr. Univerziteti klinički centar Niš, Klinika za ortopediju, Niš, Srbija; Opšta bolnica Leskovac, Služba za internu medicinu sa dermatovenerologijom, Odeljenje za kardiovaskularne bolesti, Leskovac, Srbija); na dnu stranice navesti ime i prezime, adresu za kontakt, broj telefona i imejl adresu autora zaduženog za korespondenciju.

Autorstvo. Sve osobe koje su navedene kao autori rada treba da se kvalifikuju za autorstvo. Svaki autor treba da je učestvovao dovoljno u radu na rukopisu kako bi mogao da preuzme odgovornost za celokupan tekst i rezultate iznesene u radu. Autorstvo se zasniva samo na: bitnom doprinosu koncepciji rada, dobijanju rezultata ili analizi i tumačenju rezultata; planiranju rukopisa ili njegovoj kritičkoj reviziji od znatnog intelektualnog značaja; u završnom doterivanju verzije rukopisa koji se priprema za štampanje.

Sažetak. Uz originalni rad na posebnoj stranici treba priložiti kratak sadržaj rada obima 100-250 reči. Za originalne radove kratak sadržaj treba da ima sledeću strukturu: Uvod, Cilj rada, Metode rada, Rezultati, Zaključak; svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus. Navesti najvažnije rezultate (numeričke vrednosti) statističke analize i nivo značajnosti. Za prikaze bolesnika kratak sadržaj treba da ima sledeće: Uvod, Prikaz bolesnika i Zaključak.

Ključne reči. Ispod sažetka navesti ključne reči (od tri do šest).

Prevod sažetka na engleski jezik. Na posebnoj stranici priložiti naslov rada na engleskom jeziku, pu-

na imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima, zvaničan naziv ustanova na engleskom jeziku, mesto i državu. Na sledećoj posebnoj stranici priložiti sažetak na engleskom jeziku (Summary) sa ključnim rečima (Keywords).

Struktura rada. Svi podnaslovi se pišu velikim slovima i boldovano. Originalni rad treba da ima sledeće podnaslove: Uvod, Cilj rada, Metode rada, Rezultati, Diskusija, Zaključak, Literatura. Prikaz bolesnika čine: Uvod, Prikaz bolesnika, Diskusija, Literatura. Ne treba koristiti imena bolesnika ili inicijale, brojeve istorije bolesti, naročito u ilustracijama.

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

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

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

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

Zahvalnica. Navesti sve one koji su doprineli stvaranju rada, a ne ispunjavaju merila za autorstvo,

kao što su osobe koje obezbeđuju tehničku pomoć, pomoć u pisanju rada ili rukovode odeljenjem koje obezbeđuje opštu podršku. Finansijska i materijalna pomoć, u obliku sponzorstva, stipendija, poklona, opreme, lekova i drugo, treba takođe da bude navedena.

Literatura. Reference numerisati rednim arapskim brojevima prema redosledu navođenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30, osim u pregledu literature, u kojem je dozvoljeno da ih bude do 50. Većina citiranih naučnih članaka ne treba da bude starija od pet godina. Izbegavati korišćenje apstrakta kao reference, a apstrakte starije od dve godine ne citirati. Reference članaka koji su prihvaćeni za štampu treba označiti kao "u štampi" (in press) i priložiti dokaz o prihvatanju rada.

Reference se citiraju prema Vankuverskom stilu (uniformisanim zahtevima za rukopise koji se predaju biomedicinskim časopisima), koji je uspostavio Međunarodni komitet urednika medicinskih časopisa (<http://www.icmje.org>), čiji format koriste U.S. National Library of Medicine i baze naučnih publikacija. Primere navođenja publikacija (članaka, knjiga i drugih monografija, elektronskog, neobjavljenog i drugog objavljenog materijala) možete pronaći na internet stranici http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

Primeri citiranja:

Standardni članak iz časopisa:

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002 Jul 25; 347 (4): 284-7.

Organizacija kao autor:

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, Insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension.* 2002; 40 (5): 679-86.

Nijedan autor nije dat:

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ.* 2002; 325 (7357): 184.

Volumen sa suplementom:

Glauser TA. Integrating clinical trial data into clinical practice. *Neurology.* 2002; 58 (12 Suppl 7): S6-12.

Knjiga:

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology* 4th ed. St Louis: Mosby; 2002.

Poglavlje u knjizi:

Meltzer PS, Kalloniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer.* New York : McGraw-Hill; 2002. p. 93-113

Disertacija:

Borkowsky NM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation].*

Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Početna stranica/web site:

Eatright.org [Internet], Chicago: Academy of Nutrition and Dietetics; c2016 [cited 2016 Dec 27]. Available from: [https:// www.eatright.org/](https://www.eatright.org/)

Slike i sheme (crteži). Slike se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa legendom. Primaju se isključivo originalne fotografije u digitalnom formatu, u rezoluciji od 300 dpi, veličine 10×15 cm, a zapisane u JPG ili TIFF formatu. Slike dostaviti imejlom. 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.

Grafikoni. Grafikoni treba da budu urađeni i dostavljeni u Excelu, da bi se videle prateće vrednosti raspoređene po ćelijama. Iste grafikone linkovati i u Wordov dokument, gde se grafikoni označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa legendom. Svi podaci na grafikonu kucaju se u fontu Times New Roman. Korišćene skraćenice na grafikonu treba objasniti u legendi ispod grafikona. Svaki grafikon odštampati na posebnoj listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada.

Tabele. Tabele se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu. Tabele raditi isključivo u Wordu. Korišćene skraćenice u tabeli treba objasniti u legendi ispod tabele. Svaku tabelu odštampati na posebnoj listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada.

Skraćenice. Koristiti samo kada je neophodno i to za veoma dugačke nazive hemijskih jedinjenja, odnosno nazive koji su kao skraćenice već prepoznatljiviji (standardne skraćenice, kao npr. DNK, sida, HIV, ATP). Za svaku skraćenicu pun termin treba navesti pri prvom navođenju u tekstu, sem ako nije standardna jedinica mere. Ne koristiti skraćenice u naslovu. Izbegavati korišćenje skraćenica u kratkom sadržaju, ali ako su neophodne, svaku skraćenicu ponovo objasniti pri prvom navođenju u tekstu.

Decimalni brojevi. U tekstu rada decimalne brojeve pisati sa zapetom. Kad god je to moguće, broj zaokružiti na jednu decimalu.

Jedinice mera. Dužinu, visinu, težinu i zapreminu izražavati u metričkim jedinicama (metar -m, kilo-

gram - kg, litar - l) ili njihovim delovima. Temperaturu izražavati u stepenima Celzijusa (°C), količinu supstance u molima (mol), a pritisak krvi u milimetrima živinog stuba (mm Hg). Sve rezultate hematoloških, kliničkih i biohemijskih merenja navoditi u metričkom sistemu, prema Međunarodnom sistemu jedinica (SI).

Obim rukopisa. Celokupni rukopis rada - koji čine naslovna strana, kratak sadržaj, tekst rada, spisak literature, svi prilozi, odnosno potpisi za njih i legenda (tabele, slike, grafikoni, sheme, crteži), naslovna strana i sažetak na engleskom jeziku - mora iznositi za originalni rad, saopštenje ili rad iz istorije medicine do 5000 reči, a za prikaz bolesnika, ili edukativni članak do 3000 reči.

Prpratno pismo. Uz rukopis obavezno priložiti pismo koje su potpisali svi autori, a koje treba da sadrži: izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu, te izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi autori koji ispunjavaju merila autorstva. Takođe je potrebno dostaviti kopije svih dozvola za: reprodukciju prethodno objavljenog materijala, upotrebu ilustracija i objavljivanje informacija o poznatim ljudima ili imenovanje ljudi koji su doprineli izradi rada.

Slanje rukopisa. Rukopis rada i svi prilozi uz rad mogu se dostaviti preporučenom pošiljkom, imejlom ili lično dolaskom u Uredništvo. Ukoliko se rad šalje poštom ili donosi u Uredništvo, tekst se dostavlja odštampanim u dva primerka i narezan na CD (snimljeni materijal treba da je identičan onom na papiru).

Rad koji ne ispunjava uslove ovog uputstva ne može biti upućen na recenziju i biće vraćen autorima da ga dopune i isprave. Pridržavanjem uputstva za pisanje rada znatno će se skratiti vreme celokupnog procesa do objavljivanja rada u časopisu, što će pozitivno uticati na kvalitet i redovnost izlaženja svezaka.

Radove slati na adresu:

Okružna podružnica SLD Leskovac
Glavni i odgovorni urednik
APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM
Imejl: podruznica.sldle@gmail.com
16000 Leskovac, Rade Končara 9

LISTA ZA PROVERU

OPŠTA UPUTSTVA

- Word
- latinica
- Times New Roman
- 12 pt
- sve margine 2,5 cm
- stranica A4
- uvlačenje pasusa 10 mm
- literatura u tekstu u zagradama [...]

PRVA STRANICA

- Naslov rada bez skraćenica
- Puna imena i prezimena autora
- Zvaničan naziv ustanova, mesto, država
- Kontakt-adresa, telefon, e-mail

SAŽETAK (100-250 reči)

Originalan rad:

- Uvod
- Cilj rada
- Metode rada
- Rezultati
- Zaključak
- Ključne reči (3-6)

Prikaz bolesnika:

- Uvod
- Prikaz bolesnika
- Zaključak
- Ključne reči (3-6)

Summary (100-250 words)

Original article:

- Introduction
- Objective
- Methods
- Results
- Conclusion
- Keywords (3-6)

Case report:

- Introduction
- Case outline
- Conclusion
- Keywords (3-6)

TEKST RADA

Originalan rad (do 5.000 reči):

- Uvod
- Cilj rada
- Metode rada
- Rezultati
- Diskusija
- Zaključak
- Literatura (Vankuverski stil)

Prikaz bolesnika (do 3.000 reči):

- Uvod
- Prikaz bolesnika
- Diskusija
- Literatura (Vankuverski stil)

Saopštenje ili rad iz istorije medicine (do 5.000 reči)

PRILOZI

Tabele (Word):

- Tabela 1.

Grafikoni (Excel, link u Word):

- Grafikon 1.

Slike (original, skenirano, 300 dpi)

- Slika 1.

Sheme (CorelDraw)

- Shema 1.

SLANJE RADA

mejlom ili lično uz propratno pismo sa izjavom o autorstvu i potpisima autora

AUTORSKA IZJAVA

Uz rukopis obavezno priložiti Autorsku izjavu koju su potpisali svi autori, a koja treba da sadrži: naslov rada, imena i prezimena svih autora, izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu, te da su rukopis pročitali i odobrili svi autori koji ispunjavaju merila autorstva.

Okružna podružnica SLD Leskovac

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

Glavni i odgovorni urednik

16000 Leskovac

Rade Končara 9

IZJAVA AUTORA O ORIGINALNOSTI RADA

Autor:

Koautor/i:

Naziv rada:

- Izjavljujem da je rad rezultat sopstvenog istraživanja;
- da rad nije prethodno publikovan i da nije istovremeno predat drugom časopisu na objavljivanje;
- da su izvori i literatura korišćeni u istraživanju i pisanju rukopisa korektno navedeni;
- da nisam kršio autorska prava i bez dozvole koristio intelektualnu svojinu drugih lica (plagijarizam);
- po objavljivanju potpisani autori prenose isključivo pravo na štampanje (kopirajt) gorenavedenog rukopisa u časopisu APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM;
- svojim potpisom preuzimam punu moralnu i materijalnu odgovornost za kompletan sadržaj navedenog rada.

Potpis i adresa autora:

CIP - Каталогизacija u publikaciji
Народна библиотека Србије, Београд

61(497.11)

APOLLINEM medicum et Aesculapium : časopis Podružnice
Srpskog lekarskog društva u Leskovcu / glavni i odgovorni urednik
Ninoslav Zlatanović. - 1984- . - Leskovac : Okružna podružnica
Srpskog lekarskog društva, 1984- (Niš : Sven) . - 21 cm

Dostupno i na: <http://www.sld-leskovac.com/publikacije.html>.

Tromesečno. - Je nastavak: Zbornik radova - Podružnica Srpskog
lekarskog društva u Leskovcu = ISSN 0351-6512

ISSN 0352-4825 = Apollinem medicum et Aesculapium

COBISS.SR-ID 8421890



www.sld-leskovac.com
E-mail: podruznica.sldle@gmail.com