

TIMOČKI MEDICINSKI GLASNIK



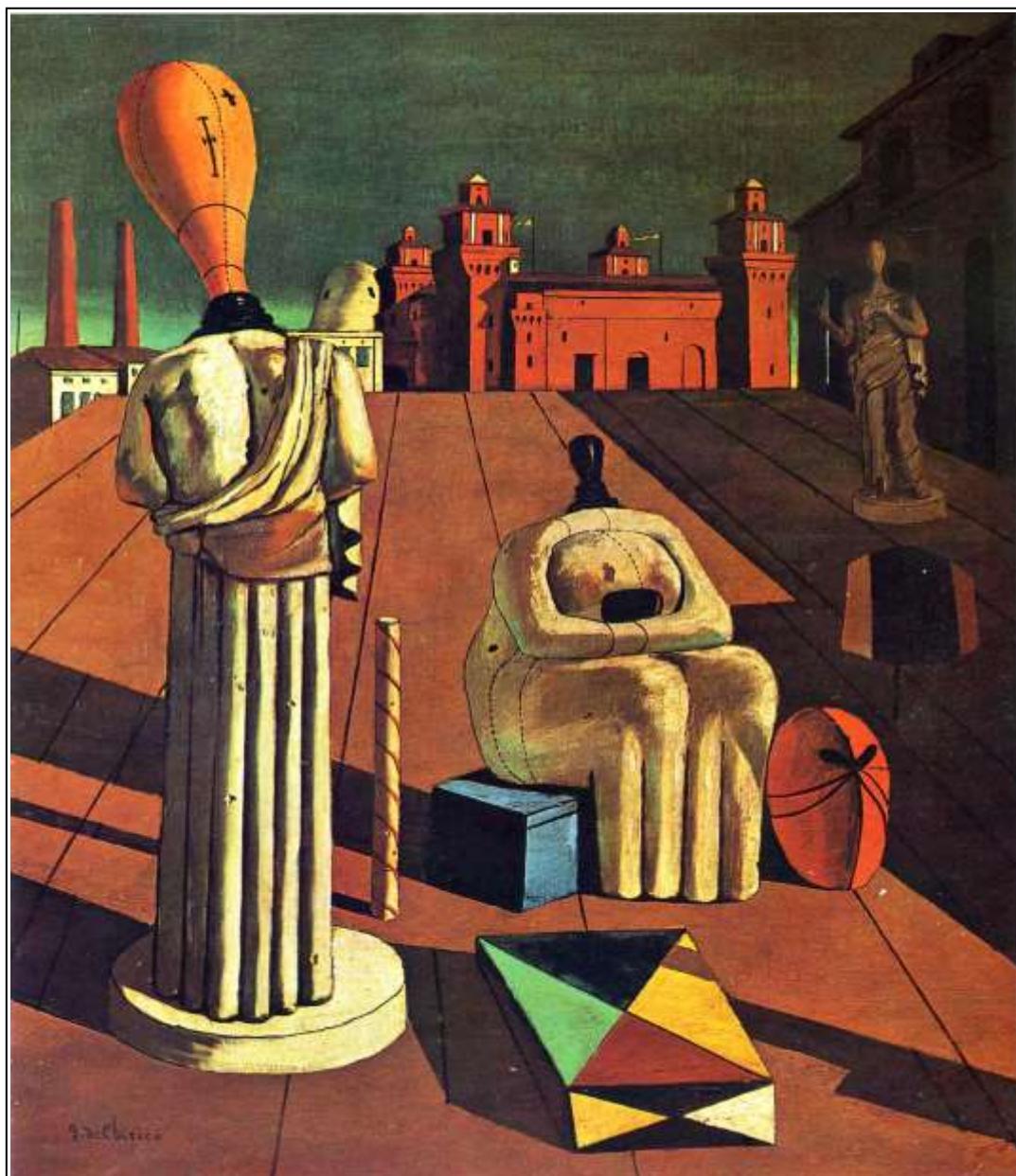
TIMOK MEDICAL GAZETTE

Glasilo zaječarske podružnice Srpskog lekarskog društva

Izlazi od 1976.

Godina 2016

Vol. 41 Broj 1



YU ISSN 0350-2899

Đorđe de Kiriko
Uznemirujuće Muze (Le Muse inquietanti), 1916-1918.

TI MOČKI MEDICINSKI GLASNIK



Glasilo zaječarske podružnice Srpskog lekarskog društva

TMOK MEDICAL GAZETTE

Izlazi od 1976.

UREDNIŠTVO / EDITORIAL

ODGOVORNI UREDNIK/ RESPONSIBLE EDITOR

Dr Emil Vlajić /MD/, Zaječar

GLAVNI UREDNIK/ EDITOR-IN-CHIEF

Prim dr sci. med Željka Aleksić /MD, MSc, PhD/, Zaječar

POMOĆNI GLAVNOG I ODGOVORNOG UREDNIKA I TEHNIČKI UREDNIK /ASSISTANT EDITOR AND TECHNICAL EDITOR

Dr Saška Manić /MD/, Zaječar

SEKRETAR UREDNIŠTVA/ EDITORIAL SECRETARY

Dr Marija Živković /MD/, Zaječar

UREĐIVAČKI ODBOR/EDITORIAL BOARD

Akademik prof. dr Dragan Micić /MD, PhD/, Beograd

Prof. dr Nebojša Paunković /MD, MSc, PhD/, Zaječar,
editor-in-chief of TMG 1979-1985, responsible editor-in-chief of TMG 1986-
1989, responsible editor of TMG 1990-2006

Prim dr Radoš Žikić (MD), Zaječar,
responsible editor-in-chief of TMG 1976-1978, responsible editor of TMG
1979-1985

Prim mr. sci. med. dr Miodrag Đorđević /MD, MSc/, Zaječar,
responsible editor-in-chief of TMG 1990-1997

Prof. dr Slobodan Ilić /MD, PhD/, Niš
Prof. dr Biljana Kocić /MD, PhD/, Niš

Prof. dr. Goran Bjelaković /MD, PhD/, Niš

Doc. dr Bojana Stamenković /assist. prof, MD, PhD/, Niš

Prim dr sci. med. Petar Paunović /MD, PhD/, Rajac

Prim dr sci. med. Biserka Tirmenštajn Janković, /MD, MSc, PhD/, Zaječar

Prim dr sci. med. Dušan Bastać /MD, MSc, PhD/, Zaječar

Prim dr sci. med. Aleksandar Aleksić, /MD, MSc, PhD/, Zaječar

Prim dr sci. med. Vladimir Mitov, /MD, MSc, PhD/, Zaječar

Prim mr sci. med. dr Bratimirka Jelenković /MD, MSc/, Zaječar

Prim mr. sci. med. dr Predrag Marušić /MD, MSc/, Zaječar

Prim mr. sci. med. dr Olica Radovanović /MD, MSc/, Zaječar

Ada Vlajić, Belgrade, art historian

LEKTORI/PROOFREADERS

Srpski jezik/Serbian language:

Doc. dr Dejan Milutinović /MSc, PhD/Niš

Engleski jezik/English language:

Nataša Aranđelović, philologist

VLASNIK I IZDAVAČ/OWNER AND PUBLISHER

Srpsko lekarsko društvo, podružnica Zaječar/

Serbian Medical Society, Branch of Zaječar

web adresa/web address: www.sldzajecar.org.rs

ADRESA REDAKCIJE/EDITORIAL OFFICE

Timočki medicinski glasnik
Zdravstveni centar Zaječar
Rasadnička bb, 19000 Zaječar

ADRESA ELEKTRONSKЕ ПОШТЕ/E-MAIL

tmgglasnik@gmail.com

WEB ADRESA/WEB ADDRESS

www.tmg.org.rs

Časopis izlazi četiri puta godišnje./The Journal is published four times per year.

TEKUĆI TAČUN/ CURRENT ACCOUNT

Srpsko lekarsko društvo, podružnica Zaječar 205-167929-22

ŠTAMPA/PRINTED BY

Spasa, Knjaževac

TIRAŽ/CIRCULATION

500 primeraka/500 copies

CIP - Каталогизација у публикацији

Народна библиотека Србије, Београд

61

TI MOČKI medicinski glasnik / odgovorni
urednik Emil Vlajić ; glavni urednik
Željka Aleksić. - God. 1, br. 1 (1976)- .
- Zaječar : Srpsko lekarsko društvo,
podružnica Zaječar, 1976- (Knjaževac :
Spasa). - 30 cm

Dostupno i na:

<http://www.tmg.org.rs>. -

Tromesečno

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



S A D R Ž A J

ORIGINALNI RADOVI

<i>Milena Agoč, Milijanka Lazarević, Tanja Janković, Karmela Filipović, Snežana Tomašević Todorović</i>	
PROCENA POKRETLJIVOSTI KIČMENOG STUBA KOD PACIJENATA SA ANKILIZANTNIM SPONDILITISOM.....	5
<i>Artur Bjelica, Slađana Koledin, Ljiljana Mladenović Seged, Aleksandra Trninić Pjević</i>	
SEKSUALNA AKTIVNOST STUDENTKINJA UNIVERZITETA U NOVOM SADU.....	10
<i>Nebojša Paunković, Džeđan Paunković</i>	
PARAMETRI TIREOIDNOG MORBIDITETA – UPOREDNI PODACI ZA PERIOD 1970–2000. I 2006–2012.....	15
<i>Aleksandra Klisić, Jelena Kotur-Stevuljević, Nebojša Kavarić, Milovan Jovanović</i>	
UTICAJ GOJAZNOSTI NA SERUMSKI NIVO MOKRAĆNE KISELINE KOD ŽENA U POSTMENOPAUZI.....	20
<i>Ljiljana Radmilo, Svetlana Simić</i>	
ZASTUPLJENOST POJEDINIHN OKIDAČA KOD OBOLELIH OD GLAVOBOLJE.....	27

PRIKAZI SLUČAJA

<i>Jelena Šekarić, Aleksandra Lučić-Prokin, Željko Živanovć, Timea Kokai Zekić, Sonja Lukić, Slobodan Gvozdenović</i>	
BILATERALNI PARAMEDIJALNI TALAMIČKI INFARKTI KOD MLADE ŽENE SA PERZISTENTNIM FORAMENOM OVALE.....	33
<i>Vladimir Davidović, Vladimir Veselinov, Branislava Davidović</i>	
RETROPERITONEALNI LIPOSARKOM – PRIKAZ PACIJENTA.....	36

PREGLED LITERATURE

<i>Dejan Petrović, Biserka Tirmenštajn Janković, Milenko Živanović, Aleksandar Petrović Nikolić, Aleksandra Nikolić, Predrag Đurđević, Mirjana Varjačić, Mileta Poskurica</i>	
PLAZMAFEREZA: OSNOVNI PRINCIPI I KLINIČKI ZNAČAJ U TRUDNOĆI.....	41

ISTORIJA MEDICINE

<i>Nebojša Paunković, Djeđan Paunković</i>	
ŽIVOT I DELO DR HAKARU HASHIMOTA.....	55
<i>Svetlana Rogožarski, Slobodan Ovuk, Suzana Veličković</i>	
RAZVOJNI PUT DIJAGNOSTIKE MELANOMA, OD „NOLI ME TANGERE” DO DERMOSKOPIJE.....	57

C O N T E N T S

ORIGINAL PAPERS

<i>Milena Agoč, Milijanka Lazarević, Tanja Janković, Karmela Filipović, Snežana Tomašević Todorović</i> EVALUATION OF MOBILITY OF THE SPINAL COLUMN IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS.....	5
<i>Artur Bjelica, Slađana Koledin, Ljiljana Mladenović Seged, Aleksandra Trninić Pjević</i> SEXUAL ACTIVITY AMONG FEMALE UNIVERSITY STUDENTS IN NOVI SAD.....	10
<i>Nebojša Paunković, Džeđn Paunković</i> PARAMETERS OF THYROID MORBIDITY – COMPARATIVE DATA FOR THE PERIODS of 1970-2000 AND 2006-2013.....	15
<i>Aleksandra Klisić, Jelena Kotur-Stevuljević, Nebojša Kavarić, Milovan Jovanović</i> INFLUENCE OF OBESITY ON SERUM URIC ACID LEVEL IN POSTMENOPAUSAL WOMEN.....	20
<i>Ljiljana Radmilo, Svetlana Simić</i> FREQUENCY OF CERTAIN TRIGGERS IN PATIENTS SUFFERING FROM HEADACHES.....	27

CASE REPORT

<i>Jelena Šekarić, Aleksandra Lučić-Prokin, Željko Živanović, Timea Kokai Zekić, Sonja Lukić, Slobodan Gvozdenović</i> BILATERAL PARAMEDIAN THALAMIC INFARCTIONS IN A YOUNG WOMAN WITH PATENT FORAMEN OVALE.....	33
<i>Vladimir Davidović, Vladimir Veselinov, Branislava Davidović</i> RETROPERITONEAL LIPOSARCOMA: CASE REPORT.....	36

REVIEW ARTICLE

<i>Dejan Petrović, Biserka Tirmenštajn Janković, Milenko Živanović, Aleksandar Petrović Nikolić, Aleksandra Nikolić, Predrag Đurđević, Mirjana Varjačić, Mileta Poskurica</i> PLASMAPHERESIS: BASIC PRINCIPLES AND CLINICAL SIGNIFICANCE IN PREGNANCY.....	41
---	----

HISTORY OF MEDICINE

<i>Nebojša Paunković, Džeđn Paunković</i> THE LIFE AND WORK OF DR. HAKARU HASHIMOTO.....	55
<i>Svetlana Rogožarski, Slobodan Ovuk, Suzana Veličković</i> DEVELOPMENT OF DIAGNOSTIC METHODS OF MALIGNANT MELANOMA FROM “NOLI ME TANGERE” TO DERMOSCOPY.....	57

UDK 616.72-002-036.1
COBISS.SR-ID 222027276

ISSN 0350-2899. - God. 41, br. 1 (2016), str. 5-9.

PROCENA POKRETLJIVOSTI KIČMENOG STUBA KOD PACIJENATA SA ANKIOZANTNIM SPONDILITISOM

EVALUATION OF MOBILITY OF THE SPINAL COLUMN IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

Milena Agoč (1), Milijanka Lazarević (1), Tanja Janković (1), Karmela Filipović (2), Snežana Tomašević Todorović (3)

(1) SPECIJALNA BOLNICA ZA REUMATSKE BOLESTI, NOVI SAD, (2) MEDICINSKI FAKULTET, UNIVERZITET NOVI SAD, SPECIJALNA BOLNICA ZA REUMATSKE BOLESTI, NOVI SAD,
(3) MEDICINSKI FAKULTET, UNIVERZITET NOVI SAD, KLINIKA ZA MEDICINSKU REHABILITACIJU, KCV

Sažetak: Ankilozantni spondilitis (AS) je hronična, zapaljenska, reumatska bolest koja zahvata sakroilične zglobove, enteze i sinovijске zglobove kičmenog stuba (KS) i vremenom dovodi do njihove osifikacije. Cilj: Cilj ove studije bio je procena sagitalne pokretljivosti KS i respiratornog indeksa pacijenata sa AS u toku fizikalnog tretmana u trajanju od tri nedelje, kao i u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika. Materijal i metode: Ova retrospektivna studija je obuhvatila 70 muškaraca od 25 do 78 godina starosti, od kojih su 35 muškaraca sa dijagnostikovanim AS činili eksperimentalnu grupu, dok je 35 muškaraca, bez tegoba i bola u leđima, činilo kontrolnu grupu zdravih ispitanika. Svi pacijenti iz eksperimentalne grupe su stacionarno lečeni u Specijalnoj bolnici za reumatske bolesti u Novom Sadu u periodu od 2008. do 2013. godine. Sagitalna pokretljivost KS i respiratorni indeksi utvrđeni su santimetarskom trakom, a na osnovu indeksa sagitalne pokretljivosti (ISP) kičme i inspiratorno-ekspiratorne razlike u obimu grudnog koša. Rezultati ispitivanja ukazuju na statistički značajno povećanje svih ISP kičmenog stuba i respiratornog indeksa kod ispitanika iz eksperimentalne grupe po završenom fizikalnom tretmanu u odnosu na vrednosti sa početka tretmana ($p>0,05$), kao i na značajno ograničenje sagitalne pokretljivosti kičmenog stuba i respiratornog indeksa na kraju tretmana, u odnosu na zdravu grupu ispitanika ($p<0,05$). Zaključak: Fizikalni tretman doveo je do poboljšanja sagitalne pokretljivosti kičmenog stuba i respiratornog indeksa kod pacijenata obolelih od AS, što potvrđuje njegovu delotvornost. Značajna ograničenja pokretljivosti KS i respiratornog indeksa i na kraju tretmana, u odnosu na kontrolnu grupu, ukazuju na teška funkcionalna ograničenja ovih bolesnika.

Ključne reči: ankilozantni spondilitis, pokretljivost kičmenog stuba, fizikalni tretman.

Summary: Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic, inflammatory, rheumatic disease which affects the sacroiliac joints, enteze and synovial joints of the spine, rarely of the root and other peripheral joints and eventually leads to the ossification of the affected structures. Objective: The aim of this study was to evaluate the sagittal mobility of the spine and respiratory index in patients with ankylosing spondylitis during physical treatment for the period of three weeks, and in relation to the control group of healthy subjects. Materials and methods: The study was designed as a retrospective study of 70 men 25 to 78 years of age, of whom 35 diagnosed with ankylosing spondylitis accounted for the experimental group, while the 35 others with no symptoms and back pain made the control group of healthy subjects. All subjects in the experimental group were hospitalized and treated for three weeks in the Special Hospital for Rheumatic Diseases in Novi Sad in the period 2008 till 2013. The evaluation of sagittal mobility of the spine and the respiration index were determined with a centimetre ribbon on the basis of the index of sagittal mobility (ISM) of the spine and inspiratory/expiratory difference in the thorax volume, especially in the cervical, thoracic and lumbar spine, and compared to previously determined fixed points. Results: There was a statistically significant increase in all of ISPs of the spinal column and respiratory indexes in patients of the experimental group at the end of physical treatment, as compared to the values at the start of physical therapy ($p < 0.05$), as well as a significant limitation of sagittal mobility of the cervical, thoracic

Adresa autora: Milena Agoč, Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad, Futoški put 68, 21 000 Novi Sad, Srbija. E-mail: milenavet80@gmail.com

Rad primljen: 18. 5. 2015. Rad prihvaćen: 22. 12. 2015. Elektronska verzija objavljena: 28. 3. 2016.

and lumbar spine and respiratory index at the end of treatment, as compared to the healthy group of subjects ($p<0,05$). Conclusion: The physical therapy with the use of specific and individually drafted exercises has led to the improvement of sagittal mobility of the spine and respiratory index in patients diagnosed with ankylosing spondylitis, which confirms its effectiveness. Significant limitations in sagittal mobility of the spine and respiratory index even at the end of treatment, as compared to the control group, indicate severe functional limitations of these patients and call for a long-term and continual treatment.

Key words: ankylosing spondylitis, the mobility of the spine, physical therapy

UVOD

Ankilozantni spondilitis (AS), poznat kao Behterevljeva bolest, je hronična, progresivna, zapaljenska bolest lokomotornog sistema, nepoznate etiologije, koja najčešće počinje u sakroiličnim zglobovima, a zatim se širi na kičmeni stub sa tendencijom osifikacije vezivnih struktura, retko zahvata ramena i kukove, a još ređe ostale periferne zglobove. U retkim slučajevima može započeti perifernim artritisom, i to uglavnom kod mlađih bolesnika, a od vanzglobnih manifestacija su česte uveitis, psorijaza i zapaljenska bolest creva [1, 2]. Bolest prate istovremeno i erozivna osteopenija i neobično stvaranje nove kosti. Formiranje sindesmofita, koji poput vertikalnih obruča premošćavaju pršljenove, rezultira karakterističnim izgledom kičme koji se poredi sa „bambusovim štapom“ [3].

Pokreti kičmenog stuba (KS) izvode se u sve tri telesne ravni. Iako je pokretljivost između dva susedna pršljena minimalna, pokreti kičme u celini, kao zbir većeg broja malih pokreta, imaju dosta veliku amplitudu. Ovi pokreti mogu da se udružuju međusobno, da obuhvataju ceo kičmeni stub ili samo pojedine njegove delove [4]. U kliničkoj praksi, za praćenje bilo napretka bolesti, bilo uspeha rehabilitacionog tretmana, najčešće se ispituje sagitalna pokretljivost, posebno za cervicalni, torakalni i lumbalni deo kičmenog stuba. U slučaju AS uočava se gubitak spinalne pokretljivosti koji je prvo posledica spazma paravertebralne muskulature, a tek kasnije ona odražava nastanak prave ankiloze kičmenog stuba [5].

Jedan od ciljeva ovog istraživanja je da utvrđimo uticaj fizikalnog tretmana, u trajanju od tri nedelje, na sagitalnu pokretljivost KS i respiratornog indeksa poređenjem mera indeksa sagitalne pokretljivosti (ISP) kičme i respiratornog indeksa na početku i na kraju tretmana.

Drugi cilj je da kvantitativno utvrđimo koliko je ograničenje sagitalne pokretljivosti KS i disajnih pokreta grudnog koša, usled okostavanja KS, kostovertebralnih i

kostotransverzalnih zglobova, kod obolelih od AS po završetku tretmana, u odnosu na grupu zdravih ispitanika.

MATERIJAL I METODE

Studija je koncipirana kao retrospektivna studija koja je obuhvatila 70 muškaraca, starosti od 25 do 78 godina. Eksperimentalnu grupu je činilo 35 muškaraca sa dijagnostikovanim ankilozantnim spondilitisom, dok je 35 muškaraca, bez tegoba i bola u leđima, činilo kontrolnu grupu zdravih ispitanika. Istraživanje je vršeno u Specijalnoj bolnici za reumatske bolesti u Novom Sadu i uključilo pacijente lećene u ovoj ustanovi u periodu od 2008. do 2013. godine.

Primenjeni fizikalni tretman, u trajanju od tri nedelje, podrazumevao je, pored elektroprocedura, i primenu specifičnih i individualno koncipiranih vežbi, prilagođenih u odnosu na stadijum uznapredovalosti bolesti u smislu funkcionalnog ograničenja.

Kriterijumi za uključivanje ispitanika u eksperimentalnu grupu su dijagnostikovan AS, muški pol i hospitalizacija u Specijalnoj bolnici za reumatske bolesti u trajanju od tri nedelje. Kriterijumi za formiranje kontrolne grupe podrazumevali su uzrasno i polno poklapanje sa eksperimentalnom grupom, kao i odsustvo bola i ukočenosti u leđima.

Iako je procena pacijenta sa AS vrlo kompleksna i obuhvata merenje pokretljivosti kičme u sve tri ravni, u ovom istraživanju ispitivali smo samo sagitalnu pokretljivost cervicalne, torakalne i lumbalne kičme, kao i respiratorni indeks.

Sagitalnu pokretljivost kičme smo ispitivali u smeru prema napred (inklinacija) i u smeru prema nazad (reklinacija). Veličina pokreta cervicalne kičme utvrđena je merenjem rastojanja santimetarskom trakom između fiksnih tačaka, gornje, *protuberantia occipitalis externa*, i donje, spinozni nastavak sedmog vratnog pršljena u uspravnom položaju glave, nakon čega smo merili povećanje ovog rastojanja pri maksimalnom pretklonu glave put

napred (inklinacijski indeks) i smanjenje razmaka pri maksimalnom nagnjanju glave unazad (reklinacijski indeks). Zbirom inklinacijskog i reklinacijskog indeksa dobili smo indeks sagitalne pokretljivosti vratne kičme. Na isti način je izmerena pokretljivost torakalne i lumbalne kičme. Kao fiksne tačke za torakalnu kičmu utvrđeni su spinozni nastavak prvog grudnog pršljena, kao gornja tačka, i označen razmak na 30cm ispod nje, kao donja tačka. Na lumbalnoj kičmi je najpre utvrđen spinozni nastavak petog lumbalnog pršljena, kao donja tačka, a potom je razmak od 10cm iznad nje utvrđen kao gornja fiksna tačka.

Praćenje obima kostalnog disanja i određivanje mogućnosti disanja grudnim košem je vršeno pomoću respiratornog indeksa, santimetarskom trakom, u visini grudnih bradavica, a na osnovu inspiratorno-ekspiratorne razlike.

Statistička obrada podataka vršena je statističkim programom STATISTICA 5.5. Prezentovanje rezultata vršeno je standardnim statističkim merama centralne tendencije i raspona rezultata (aritmetička sredina, standardna devijacija, intervalne vrednosti (min. i max.) Za ispitivanje statističke značajnosti korišćen je t-test za zavisne uzorke, kada je reč o merenjima vršenim na istom uzorku pacijenata, tj. istoj grupi i istoj vrsti merenja koja se ponavljaju, i t-test za nezavisne uzorke, kada je reč o prikazima podataka iz dve različite grupe. Za potrebe testiranja značajnosti razlika među diskontinuiranim varijablama binomnih vrednosti korišćen je hi-kvadrat test. Rezultati su predstavljeni putem tabela.

REZULTATI

U sprovedenu studiju bilo je uključeno ukupno 70 ispitanika, muškog pola. Kontrolnu grupu je činilo 35 osoba prosečne starosti 52,06 godina, gde je najmlađi ispitanik imao 30, a najstariji 70 godina. Eksperimentalnu grupu je sačinjavalo 35 ispitanika prosečne starosti 51,08 godina, sa najmlađim ispitanikom od 25 i najstarijim od 78 godina. Nema statistički značajne razlike između kontrolne i eksperimentalne grupe po pitanju prosečne starosti, uzorak je homogen po pitanju starosne strukture, tj. postignuto je uzrasno poklapanje (age matched - tabela 1). Ustanovljene su statistički značajne razlike indeksa sagitalne pokretljivosti cervicalne, torakalne i lumbalne kičme pre i posle tretmana ($p>0,05$ - tabela 2).

Poređenjem indeksa sagitalne pokretljivosti kičmenog stuba ispitanika eksperimentalne grupe na kraju tretmana i kontrolne grupe, utvrđena je statistički značajna razlika u korist kontrolne grupe ($p>0,05$ - tabela 3).

Vrednosti respiratornog indeksa posle tretmana prikazuju statistički značajna poboljšanja u odnosu na vrednosti pre tretmana ($p>0,05$). Grupe se međusobno statistički značajno razlikuju i u pogledu vrednosti respiratornog indeksa, i to u korist kontrolne grupe, što je bilo i očekivano (tabela 4).

DISKUSIJA

Rezultati našeg ispitivanja govore o značaju i efikasnosti primjenjenog tretmana, iako se radi o relativno kratkom periodu praćenja u trajanju od tri nedelje, te se može zaključiti da bi se dugoročnim i kontinuiranim sprovođenjem vežbi i u kućnim uslovima mogla ne samo očuvati, već i povećati pokretljivost kičmenog stuba, u zavisnosti od stadijuma napredovanja oboljenja.

Tabela 1. Starosna struktura uzorka.
Table 1. Age structure of the sample.

starost/age (g/y)		KONTROLNA GRUPA/ CONTROL GROUP	EKSPERIMENTALNA GRUPA/EXPERIMENTAL GROUP
t-test	p		
0,33	0,737 (>0,05)		
AS/am		52,06	51,08
SD/sd		12,74	11,39
min.		30	25
max.		72	78

g – godine; y – years; AS – aritmetička sredina; am – arithmetic mean; SD – standardna devijacija; sd – standard deviation.

Tabela 2. Indeksi sagitalne pokretljivosti eksperimentalne grupe (pre/posle tretmana).

Table 2. Indices sagittal mobility of the experimental group (before/after treatment).

Indeksi sagitalne pokretljivosti KS (pre/posle tretmana)/ Indices of sagittal mobility SC (before/after the treatment)		C	Th	Ls
		t=-4,58 p=0,000 (<0,05)	t=-3,05 p=0,004 (<0,05)	t=-4,69 p=0,000 (<0,05)
AS/am	pre tretmana/before treatmen	4,25	1,44	2,48
	posle tretmana/ after treatmen	4,45	1,69	2,67
SD/sd	pre tretmana/before treatmen	2,90	1,32	1,75
	posle tretmana/ after treatmen	2,91	1,11	1,81

KS – kičmeni stub; SC – spinal column; AS – aritmetička sredina; am – arithmetic mean; SD – standardna devijacija; sd – standard deviation; C – cervical; Th – thoracic; Ls – lumbosacral.

Tabela 3. Indeksi sagitalne pokretljivosti (kontrolna/eksperimentalna grupa).

Table 3. Indices of sagittal mobility (control/experimental group)

Indeksi sagitalne pokretljivosti (kontrolna/ eksperimentalna grupa)/ Indices of sagittal mobility (control/experimental group)		C	Th	Ls
		t=4,55 p=0,000 (<0,05)	t=7,20 p=0,000 (<0,05)	t=8,09 p=0,000 (<0,05)
AS/am	kontrolna grupa/control group	8,32	4,18	5,38
	eksperimentalna grupa/experimental group	4,45	1,69	2,67
SD/sd	kontrolna grupa/control group	1,06	1,02	0,8
	eksperimentalna grupa/experimental group	2,9	1,77	1,81

AS – aritmetička sredina; am – arithmetic mean; SD – standardna devijacija; sd – standard deviation; C – cervical; Th – thoracic; Ls – lumbosacral.

Tabela 4. Respiratorični indeks.

Table 4. Respiratory index.

EKSPERIMENTALNA GRUPA (respiratorični indeks pre/posle tretmana) EXPERIMENTAL GROUP (respiratory index before/after the treatment)					
	t-test	-4,37		t-test	5,60
	p (*<0,05)	0,000*		p (*<0,05)	0,000*
AS/am	pre tretmana/ before the treatment	2,05	AS/am	kontrolna grupa/ control group	4,26
	posle tretmana/ after the treatment	2,35		eksperimentalna grupa/ experimental group	2,35
SD/sd	pre tretmana/ before the treatment	1,38	SD/sd	kontrolna grupa/ control group	1,46
	posle tretmana/ after the treatment	1,37		eksperimentalna grupa/ experimental group	1,37

AS – aritmetička sredina; am – arithmetic mean; SD – standardna devijacija; sd – standard deviation.

Utvrđili smo statistički značajno poboljšanje i u pogledu respiratoričnog indeksa na kraju tretmana, što govori u prilog značaju vežbi grudnog disanja. U istraživanju Heikkila nije nađeno poboljšanje u pravcu torako-lumbalne fleksije nakon tronodeljnog praćenja bolničkih pacijenata sa AS, ali je primenjeni fizikalni

tretman doveo do značajnog poboljšanja torakolumbalne rotacije i bočne fleksije, prsti-pod distance, kao i do poboljšanja respiratoričnog indeksa [6]. Efekti kontrolisanih, individualnih terapijskih vežbi proučavani su u studiji Gyurcsik et al., gde su antropometrijska merenja i klinički podatci analizirani na 75 pacijenata sa

AS. Nakon sprovedenog fizikalnog tretmana u trajanju od 3 meseca, došlo je do poboljšanja kako subjektivnih, tako i funkcionalnih parametara, znatnog smanjenja intenziteta bola i ukočenosti kičme. Autori ukazuju i na značajnu korelaciju funkcionalnog statusa bolesnika u odnosu na dužinu trajanja i aktivnost bolesti [7]. Takođe su u istraživanju Aytekin et al. ispitivani efekti programa vežbi preporučenih u kućnim uslovima, u koje je bilo uključeno 80 pacijenata. Nakon 3 meseca, gde je eksperimentalna grupa sprovodila 5 puta nedeljno preporučeni program vežbi, u trajanju od pola sata, u odnosu na kontrolnu grupu sa manje učestalim vežbanjem u toku nedelje, nađena su poboljšanja u korist eksperimentalne grupe. Utvrđeno je poboljšanje na vizuelno-analognoj skali bola, u trguš-zid rastojanju, prsti-pod distanci, jutarnjoj ukočenosti, respiratornom indeksu, modifikovanim testovima za procenu sagitalne pokretljivosti KS, kao i u drugim funkcionalnim testovima i upitnicima o kvalitetu života [8]. Zbog značaja fizičke aktivnosti u slučajevima AS, preporuka autora Millner et al. je da se dizajnira i ispiša specifičan program vežbi koji bi doveo do najboljih rezultata i čija primena i dugoročno sprovođenje uputstava bi doveli do optimalizovanja ishoda vežbanja pacijenata sa AS [9]. Iako nema naučnih dokaza da se vežbama može sprečiti nastanak ankiloze, većina studija koja se bavila praćenjem efekata vežbi kao nefarmakološke terapije u ankilozantnom spondilitisu, uprkos korišćenju različitih mera za praćenje ishoda, potvrđuje važnost i ukazuje na korist terapije pokretom u lečenju ovog oboljenja [10, 11]. Istraživanje Dragoi et al. govori u prilog značaju vežbi disanja, gde su konvencionalne vežbe, zajedno sa treningom inspiratorne muskulature kod pacijenata sa AS, nakon 8 nedelja, dovele do poboljšanja ekspanzije u grudima, aerobnog kapaciteta i bolje ventilacije pluća, u odnosu na grupu koja je sprovodila samo konvencionalne vežbe. Dodavanje aerobne komponente tradicionalnom programu vežbi istezanja može poboljšati kardiorespiratori status pacijenata, ali ne i smanjiti rizik za kardiovaskularne bolesti [12]. Terapijske vežbe se smatraju osnovnim sredstvom u lečenju AS u kombinaciji sa farmakološkom terapijom, a s obzirom na to da je pojava biološke terapije dovela do dramatičnog poboljšanja kontrole znakova i simptoma ove bolesti, neophodno je ispitati i

moguću sinergističku interakciju između vežbanja i bioloških lekova [13, 14].

Znatna ograničenja pokretljivosti kičmenog stuba, kao i respiratornog indeksa, koja smo našli kod eksperimentalne grupe, u odnosu na grupu zdravih ispitanika, ukazuju na to koliko mogu biti ozbiljna i teška funkcionalna ograničenja ovih bolesnika, njihovu potrebu za dugotrajnim i upornim lečenjem, kao i na problem radne sposobnosti.

LITERATURA

1. Mladenović V. Spondiloartritis (Spondiloartropatije). Beograd: Institut za reumatologiju; 2008.
2. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis 2015; 74 (1): 65–73.
3. Smith A. J. Update on Ankylosing Spondylitis: Current Concepts in Pathogenesis. Curr AllergyAsthma Rep 2015; 15: 489.
4. Waugh A, Grant A, Ross J.S. Ross and Wilson anatomy and physiology in health and illness. 11th ed. New York: Edinburg; 2010.
5. Pejin D. Interna medicina. Novi Sad: Medicinski fakultet; 2009.
6. Heikkila S. Spinal mobility measurements and functional indices in ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies: Academic dissertation. The faculty of medicine of the university of Tampere; 2002.
7. Gyurcsik ZN, András A, Bodnár N, Szekanecz Z, Szántó S. Improvement in pain intensity, spine stiffness, and mobility during a controlled individualized physiotherapy program in ankylosing spondylitis. Rheumatol Int. 2012; 32 (12): 3931–6.
8. Aytekin E, Caglar NS, Ozgonenel L, Tutun S, Demiryontar DY, Demir SE. Home-based exercise therapy in patients with ankylosing spondylitis: effects on pain, mobility, disease activity, quality of life, and respiratory functions. Clin Rheumatol. 2012; 31 (1): 91–7.
9. Millner J.R, Barron J.S, Beinke K.M, Butterworth R.H, Chasle B.E, Dutton L.J. et al. Exercise for ankylosing spondylitis: An evidence-based consensus statement. Semin Arthritis Rheum. 2015. Aug 18. pii: S0049-0172(15)00201-2.
10. Nghiêm F.T, Donohue J.P. Rehabilitation in ankylosing spondylitis. Curr Opin Rheum. 2008; 20 (2): 203–7.
11. O'Dwyer T, O'Shea F, Wilson F. Exercise therapy for spondyloarthritis: a systematic review. Rheumatol Int. 2014; 34 (7): 887–902.
12. Drăgoi R.G, Amaricai E, Drăgoi M, Popoviciu H, Avram C. Inspiratory muscle training improves aerobic capacity and pulmonary function in patients with ankylosing spondylitis: A randomized controlled study. Clin Rehabil. 2015. Mar 25. pii: 0269215515578292. [Epub ahead of print].
13. Giannotti E, Trainito S, Arioli G, Rucco V, Masiero S. Effects of physical therapy for the management of patients with ankylosing spondylitis in the biological era. Clin Rheumatol 2014; 33 (9): 1217–30.
14. Vadasz Z, Rimar D, Toubi E. The new era of biological treatments. Isr Med Assoc J. 2014; 16 (12): 793–8.

UDK 613.88-057.875(497.113)
COBISS.SR-ID 222028812

ISSN 0350-2899. - God. 41, br. 1 (2016), str. 10-14.

SEKSUALNA AKTIVNOST STUDENTKINJA UNIVERZITETA U NOVOM SADU

SEXUAL ACTIVITY AMONG FEMALE UNIVERSITY STUDENTS IN NOVI SAD

Artur Bjelica (1, 2), Sladjana Koledin (1, 2), Ljiljana Mladenović Segedi (1, 2), Aleksandra Trninić Pjević (1, 2)

(1) MEDICINSKI FAKULTET, UNIVERZITET U NOVOM SADU, (2) KLINIČKI CENTAR VOJVODINE, KLINIKA ZA GINEKOLOGIJU I AKUŠERSTVO, NOVI SAD

Sažetak: Utvrđivanje karakteristike seksualne aktivnosti u cilju kreiranja programa seksualnog obrazovanja neophodno je za svaku sredinu. Studija je sprovedena sa ciljem utvrđivanja seksualne aktivnosti studentkinja Univerziteta u Novom Sadu, na uzorku od 705 studentkinja II i III godine osnovnih studija, metodom slučajnog uzorka. Na osnovu rezultata zaključuje se da je menarha nastupila prosečno sa 12,75 godina. Najranije stupanje u seksualne odnose bilo je u 12. godini, a najkasnije sa 26 godina. Prosečan broj seksualnih partnera iznosi više od 2 partnera po studentkinji. Među ispitanim studentkinjama: 67,3% ima stalnog seksualnog partnera, a 32,7% ga nema; 35,6 % ima često seksualne odnose, 47,5% povremeno, 12,0% retko, 4,8% vrlo retko; 71,0% navodi da imaju seksualne odnose iz ljubavi, 22,1% iz seksualne potrebe, 1,7% jer je to uobičajeno, 0,2% jer partner očekuje, dok 5,0% ne zna razlog; 28,9% smatra da je kvalitet njihov odnosa izuzetan, 47,4% dobar, 16,4% zadovoljavajući, 2,0% nezadovoljavajući, a 5,3% ne može da okarakteriše kvalitet svojih seksualnih odnosa. Podaci iz istraživanja mogu da doprinesu adekvatnjem kreiranju programa seksualnog obrazovanja u našoj sredini, kao i edukativnih kampanja o upotrebi kontracepcije i stvaranju kontraceptivnih navika među stanovništvom. Za sveobuhvatnije sagledavanje situacije po pitanju seksualne aktivnosti potrebno je sprovesti istraživanje koje bi obuhvatilo i druge grupacije osim ženske studentske populacije.

Ključne reči: seksualna aktivnost, studenti, menarha, seksarha.

Summary: In order to create a program of sexual education it is necessary to determine sexual activity for each population and social environment. The aim of the study was to determine sexual activity in the population of female university students. The study encompassed 705 randomly chosen, sexually active, second- and third-year female students of the University in Novi Sad (Serbia). Results: The median age for menarche was 12.75 and for sexual debut 17.1 years, with the range from 12 to 26 years. The students reported to have had more than 2 sexual partners. Nearly 70% have stable sexual relationship and about 40% have frequent sexual intercourses. Motivations for sex fall into the subsequent main categories: love (71%), sexual desire (22.1%), "because it is usual" (1.7%), partner's expectations (0.2%), and "with no reason" (5.0%). One third of students considered the quality of their sexual life exceptional, nearly 50% good, 16% satisfactory, while 2.0 % considered it unsatisfactory. The results of this study could contribute to the creation of sexual education program in our country, as well as to educative campaigns concerning contraception usage and creation of contraceptive habits. There is a need for more extensive investigations of sexual habits that will include groups other than female university students.

Key words: sexual activity, students, menarche, sexarche

UVOD

Poznato je da rano stupanje u seksualne odnose vodi većem riziku od razvoja seksualno prenosivih infekcija, posebno HPV infekcije koja je inicirajući faktor razvoja maligniteta grlića materice. Unazad 50 godina granica stupanja u seksualne odnose pomera se ka mlađim starosnim grupama [1, 2]. Imperativ svakog društva je zaštita reproduktivnog stanovništva što se postiže programima seksualnog

obrazovanja. Za razvoj pravilne strategije o seksualnom obrazovanju neophodno je utvrditi karakteristike seksualne aktivnosti za svaku sredinu posebno jer se ona nalazi pod uplivom brojnih socio-demografskih i kulturnih faktora [3].

MATERIJAL I METODE

Studija sa ciljem utvrđivanja seksualne aktivnosti studentkinja Univerziteta u Novom

Adresa autora: Artur Bjelica, Klinički centar Vojvodine, Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Branimira Čosića 37, Novi Sad, Srbija. E-mail: dr.artur@eunet.rs

Rad primljen: 31. 8. 2015. Rad prihvaćen: 22. 12. 2015. Elektronska verzija objavljena: 28. 3. 2016.

Sadu sprovedena je na uzorku od 705 studentkinja II i III godine osnovnih studija, metodom slučajnog uzorka. Za istraživanje je kreiran upitnik koje su studentkinje popunjavale samovoljno i anonimno, a koji je sadržao pitanja koja su se odnosila na vreme nastupanja menarhe, vreme prvog seksualnog odnosa, broj seksualnih partnera, učestalost seksualnih odnosa, razloge za stupanje u seksualne odnose kao i samoprocenu kvaliteta seksualnih odnosa. Ispitivanje je sprovedeno u maju 2015. godine.

Tabela 1. Prikaz vremena menarhe, seksarhe i broja seksualnih partnera u ispitanom uzorku seksualno aktivnih studentkinja.

Table 1. Survey of the time of menarche, sexarche and the number of sexual partners in the sample of sexually active female students.

Ispitivani parametar Test parameter	Minimum	Maksimum	M ± SD
Menarha Menarche	7,5	18	12,7 ± 1,3
Seksarha Sexarche	12	26	17,1 ± 1,8
Broj seksualnih partnera Number of sexual partners	1	13	2,6 ± 2,1

U ispitanom uzorku studentkinja, menarha je nastupila najranije sa 7,5 godina, a najkasnije u 18-oj godini. Prosečno, menarha nastaje sa 12,75 godina.

Najranije stupanje u seksualne odnose je bilo u 12. godini, a najkasnije je registrovano sa 26 godina. Prosečno vreme stupanja u seksualne odnose iznosi 17,1 godina.

Prosečni broj seksualnih partnera iznosi više od 2 partnera po studentkinji. Najviše je registrovano 13 seksualnih partnera do momenta sprovođenja istraživanja.

Ispitivanjem korelacije između vremena menarhe i vremena seksarhe, uočeno je postojanje njihove umerene povezanosti (tabela 2).

Na osnovu prikazanih grafikona zaključuje se da u ispitanom uzorku seksualno aktivnih studentkinja:

Tabela 2. Korelacija menarhe i seksarhe.
Table 2. Correlation between menarche and sexarche.

		Seksarha Sexarche
Menarha Menarche	Pirsonov koeficijent korelacije Pearson's correlation coefficient	0,378
	p	0,001
	N	673

Statistička analiza podataka izvršena je primenom statističkog paketa Stata – verzija 14 (Stata Statistical Software: Release 14, StataCorp. 2015, College Station, Texas, USA).

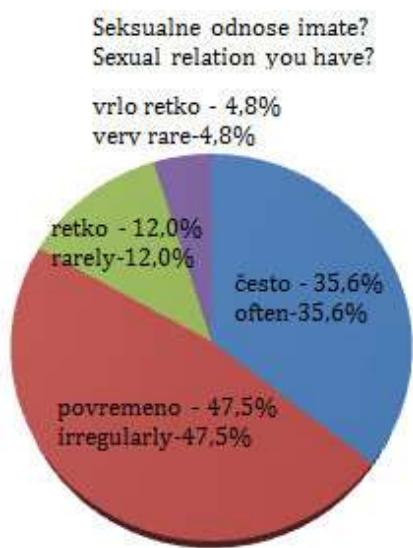
REZULTATI

Tabele koje slede prikazuju određene karakteristike seksualne aktivnosti ispitivanih studentkinja. Tabela 1. sadrži prikaz vremena menarhe odnosno seksarhe, kao i broja seksualnih partnera.

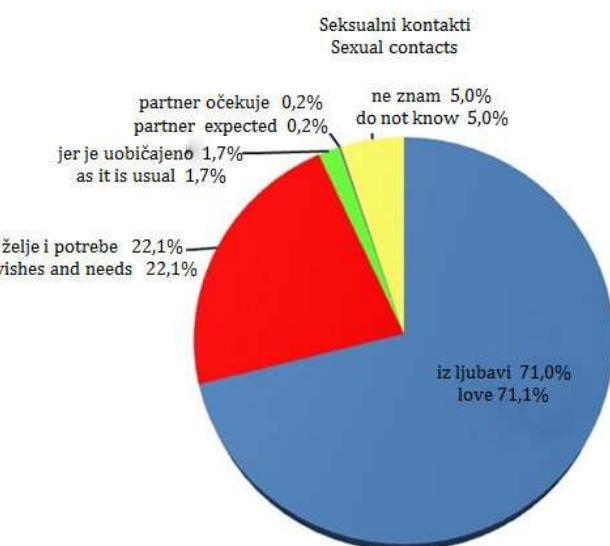
- 67,3% ima stalnog seksualnog partnera, a 32,7% navodi da ga nema;
- 35,6 % ima često seksualne odnose, 47,5% povremeno, 12,0% retko, 4,8% vrlo retko;
- 71,0% navodi da imaju seksualne odnose iz ljubavi, 22,1% iz seksualne želje i potrebe, 1,7% jer je to uobičajeno, 0,2% jer to partner očekuje, dok 5,0% ne zna koji bi to bili razlozi;
- 28,9% smatra da je kvalitet njihov odnosa izuzetan, 47,4% dobar, 16,4% zadovoljavajući, 2,0% nezadovoljavajući, a 5,3% ne može da okarakteriše kvalitet svojih seksualnih odnosa.

Grafikoni 1-3 prikazuju: frekventnost seksualnih odnosa, razloge za stupanje u seksualne odnose i samoprocenu kvaliteta seksualnih odnosa.

Grafikon 1. Frekventnost seksualnih odnosa.
Figure 1. The frequency of sexual intercourse.



Grafikon 2. Razlozi za stupanje u seksualne odnose.
Chart 2. Reasons for the initiation of sex.



Grafikon 3. Procena kvaliteta seksualnih odnosa.
Figure 3. Evaluation of the quality of sexual intercourse.



DISKUSIJA

Najranije stupanje u seksualne odnose je bilo u 13-oj godini, a najkasnije je registrovano sa 26 godina. Prosečno vreme stupanja u seksualne odnose iznosi 18,28 godina. Treba uočiti da je to znatno kasnije nego utvrđeno prosečno vreme stupanja u seksualne odnose u drugim istraživanjima sprovedenim na adolescentnim ispitanicima, mada je to u skladu

sa istraživanjem sprovedenom u regionu Bosne i Hercegovine. Naime, istraživanje u Bosni i Hercegovini je ukazalo da je prosečno vreme stupanja u seksualne odnose 18,20 g. za devojke [4]. Obično se navodi da je u našoj zemlji prosečno vreme stupanja u seksualne odnose 15 godina za dečake, odnosno 16 godina za devojke [5]. Kapamadžija je ustanovila da u populaciji novosadskih adolescenata, prosečno vreme

seksualnog „debuta” iznosi 15,9 godina, za dečake, i 16,4 godina, za devojke [6]. Međutim, ona je, takođe, utvrdila da znatno manji procenat odličnih đaka rano stupa u seksualne odnose, u poređenju sa adolescentima sa slabijim školskim uspehom. Ovi podaci su značajni za objašnjenje relativno kasnog prosečnog vremena stupanja u seksualne odnose kod studentkinja utvrđenog ovim istraživanjem, u odnosu na trend ranog započinjanja seksualne aktivnosti kod adolescenata. Naime, s jedne strane, radi se o ženskim osobama koje inače kasnije stupaju u seksualne odnose, a, s druge strane, obično su to bile dobre učenice koje nastavljaju školovanje na fakultetima, a koje, kako je utvrđeno, kasnije postaju seksualno aktivne.

U ispitanim uzorku studentkinja, menarha je nastupila najranije sa 7,5 godina, a najkasnije u 18. godini. U proseku, menarha se javlja sa 12,75 godina. Istraživanja u drugim zemljama, kao i ranija istraživanja sprovedena na teritoriji Vojvodine, pokazala su slično vreme nastupanja menarhe. U Vojvodini su utvrdila javljanje menarhe sa prosečno 12,90 godina, u mlađim uzrasnim grupama, odnosno sa 12,63 godine [7, 8]. Slična situacija se beleži i u najbližem regionu [9]. Kod devojaka u Kolumbiji, menarha se prosečno javlja sa 12,68 godina [10], dok se među devojkama u Danskoj beleži prosečno sa 13,37 godina [11]. U većini zemalja uobičajeno vreme za nastupanje menarhe je 12–14 godina [12]. Ispitivanjem korelacije između vremena menarhe i vremena seksarhe uočeno je postojanje njihove umerene pozitivne povezanosti. Ovo ukazuje na postojanje tendencije: ranija menarha – ranija seksarha. Istraživanje sprovedeno u Danskoj ukazalo je na sličan trend. Naime, uočeno je kasnije započinjanje seksualne aktivnosti kod onih devojaka kod kojih je kasnije nastupila menarha. Takođe, ovim istraživanjem ukazano je na postojanje povezanosti kasnjeg stupanja u seksualne odnose kod onih devojaka koje imaju veći edukacioni nivo [11]. Ipak, trend ranijeg započinjanja seksualne aktivnosti se samo delimično može objasniti trendom pojave ranije menarhe [13].

Prosečan broj seksualnih partnera iznosi više od dva partnera (2,65) po studentkinji. Najviše je registrovano 13 seksualnih partnera, do momenta sproveđenja istraživanja. U većini zemalja beleži se veći broj seksualnih partnera, što je najverovatnije povezano sa kulturno većom seksualnom

slobodom. Tako se aktuelno među studentkinjama u Švedskoj beleži prosečno 12 partnera, što je tri puta više nego u sličnom istraživanju koje je sprovedeno 1989. godine. (14). Među seksualno aktivnim studentkinjama, 67,3% ima stalnog seksualnog partnera, a 32,7% navodi da ga nema; 34,7% ima često seksualne odnose, 46,1% povremeno, 11,7% retko, 4,7% vrlo retko, dok ih 2,7% aktuelno nema; 70,9% navodi da imaju seksualne odnose iz ljubavi, 22,2% iz seksualne želje i potrebe, 1,7% jer je to uobičajeno, 0,2% jer to partner očekuje, dok 5,0% ne zna koji bi to bili razlozi za stupanje u seksualne odnose; 28,9% smatra da je kvalitet njihov odnosa izuzetan, 47,5% dobar, 16,2% zadovoljavajući, 2,0% nezadovoljavajući, a 5,4% nije moglo da okarakteriše kvalitet svojih seksualnih odnosa. Slične podatke daje i istraživanje koje je sprovedeno u SAD [15].

ZAKLJUČAK

Sprovedeno istraživanje ukazalo je na neke karakteristike seksualnih aktivnosti među studentkinjama Univerziteta u Novom Sadu. Pojedini podaci iz istraživanja mogu da doprinesu adekvatnijem kreiranju programa seksualnog obrazovanja u našoj sredini, kao i edukativnih kampanja o upotrebi kontracepcije i stvaranju kontraceptivnih navika među stanovništвом. Za sveobuhvatnije sagledavanje situacije po pitanju seksualne aktivnosti, potrebno je sprovesti šire istraživanje koje bi obuhvatilo i druge grupacije osim studenske ženske studentske populacije.

LITERATURA

1. Meier A.M. Adolescent first sex and subsequent mental health. *Am J Soc* 2007; 112 (6): 1811–1847.
2. Dunne E.F, Unger E.R, Sternberg M, McQuillan G, Swan D.C, Patel S.S, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *J Am Med Assoc* 2007; 207 (8): 813–819.
3. Moraes S.P, Vitalle M.S. Sexual and reproductive rights during adolescence: UN-Brazil interactions. *Cien Saude Colet* 2015; 20 (8): 2523–31.
4. Azra H, Adem B, Devleta B. First sexual intercourse (sexarhe) in youth in Bosnia and Herzegovina. *Med Glas (Zenica)*. 2012; 9 (1): 74–8.
5. A brave new generation. Youth in Federal Republic of Yugoslavia. Findings and Recommendations. UNICEF, MICS II, FRY. URL: <http://www.see-educap.net/education>.
6. Kapamadžija A. Seksualna znanja, stavovi i ponašanja adolescenata. Doktorska disertacija. Novi Sad: Medicinski fakultet, 2002.
7. Burany B, Gaal M, Szabo E, Babcsanyi S. Vreme i trendovi kretanja menarhe, seksarhe i doživljavanja orgazma 971

- anketirane žene u Vojvodini. Jugosl Ginekol Perinatol 1990; 30 (1-2): 51-4.
8. Radojević R. Doba menarhe u učenica u SAP Vojvodini. Jugosl Ginekol Opstet 1983; 23 (1-2): 1-6.
 9. Hadžihalilović J, Hadžiselimović R, Bačinović M, Selma Bačinović, M. Osmić, L. Mešalić. Menarha devojčica sa područja Tuzlanskog kantona (Bosna i Hercegovina). Glasnik Antropološkog društva Srbije / Journal of the Anthropological Society of Serbia, 2008; 43: 488-498.
 10. Chavarro J, Villamor E, Narvaez J, Hoyos A. Socio-demographic predictors of age at menarche in a group of Colombian university women. Ann Hum Biol 2004; 31 (2): 245-57.
 11. Larsen SB, Kragstrup J. Age at menarche and first sexual intercourse. A cross-sectional study of 17-year old Danish women. Ugeskr Laeger 1997; 159 (45): 6676-9.
 12. Krzyżanowska M, Mascie-Taylor G, Thalabard C. Biosocial correlates of age at menarche in a British cohort. An Hum Biol 2015; Jul 31: 1-6.
 13. Sanchez Z.M , Nappo S.A, Cruz J.I, Carlini E.A, Carlini C.M, Martins S.S. Sexual behavior among high school students in Brazil: alcohol consumption and legal and illegal drug use associated with unprotected sex. Clinics (Sao Paulo). 2013; 68 (4): 489-494.
 14. Stenhammar C, Ehrsson Y.T, Åkerud H, Larsson M, Tydén T. Sexual and contraceptive behavior among female university students in Sweden - repeated surveys over a 25-year period. Acta Obstet Gynecol Scand 2015; 94 (3): 253-9.
 15. Higgins J.A, Mullinax M, Trusell J, Davidson J.K, Rand N.B. Sexual Satisfaction and Sexual Health Among University Students in the United States. Am J Public Health 2011; 101 (9): 1643-1654.

UDK 616.441-036.22(497.11)"1970/2000"
 616.441-036.22(497.11)"2006/2013"
 COBISS.SR-ID 222029580

ISSN 0350-2899. - God. 41, br. 1 (2016), str. 15-19.

PARAMETRI TIREOIDNOG MORBIDITETA – UPOREDNI PODACI ZA PERIOD 1970–2000. I 2006–2012.

PARAMETERS OF THYROID MORBIDITY – COMPARATIVE DATA FOR THE PERIODS OF 1970-2000 AND 2006-2012

Nebojša Paunković, Džejn Paunković

SLUŽBA ZA NUKLEARNU MEDICINU ZDRAVSTVENOG CENTRA ZAJEČAR; POLIKLINIKA „PAUNKOVIĆ”,
 ZAJEČAR

Sažetak: Epidemiologija se kroz vekove bavila zaraznim bolestima. Poslednjih decenija svoju izvanrednu metodologiju ustupila je i proučavanju hroničnih nezaraznih bolesti. Cilj ovog saopštenja je da prikaže parametre tireoidnog morbiditeta iz vremena kada je počinjala sa radom Služba za nuklearnu medicinu (u čijem sklopu je bila i tireoidna ambulanta i laboratorijska), i da ih uporedi sa podacima Poliklinike „Paunković”.

Ključne reči: tireoidni morbiditet, hypertireosis, hypotireosis.

Summary: Epidemiology was over the centuries focused on the study of infectious diseases. It is only over the past decades that this methodology is also being applied to the study of chronic, non-infectious diseases. The aim of this research is to compare the parameters of thyroid morbidity from the early days of the Nuclear Medicine Service, including the Thyroid Clinic with the associated laboratory, to those of The Paunkovic Polyclinic.

Key words: thyroid morbidity, hyperthyroidism, hypothyroidism

UVOD

Učestalost tireoidnih oboljenja je pretrpela uticaj vrlo mnogo faktora: korekcija jednog deficita, vrlo veliki napredak u dijagnostici, nova saznanja o etiopatogenezi itd. Mi smo analizirali neke parametre tireoidnog morbiditeta – kumulativnu incidencu nekih tireoidnih oboljenja, strukturu tireoidnog morbiditeta, itd.

Kao izvori služili su podaci Službe za nuklearnu Zdravstvenog centra Zaječar (za period 1970–2000) i podaci Poliklinike „Paunković,” za period 2006–2013.

METODE ISPITIVANJA

Analizirali smo kartoteku tireoidnih bolesnika koja je vođena u Službi za nuklearnu medicinu (period 1970–2000).

Podatke smo dopunili i uporedili sa izveštajem Poliklinike „Paunković” za period 2006–2013.

REZULTATI

Tabela 1. Podaci o prevalenci tireoidnih oboljenja za period 1970–1999. (30 god.).

1. Diffuse non toxic goiter	160
2. Non toxic nodular goiter	3000
3. Graves' disease	1400
4. Toxic nodular goiter	300
5. Hashimoto's thyroiditis	280
6. Atrophic hypothyroidism	320
7. Painfull thyroiditis	170
8. Thyroid carcinoma	120

Adresa autora: Nebojša Paunković, Poliklinika „Paunković”, Timočke bune 4, 19 000 Zaječar, Srbija.

E-mail: poliklinika.paunkovic@gmail.com

Rad primljen: 20. 5. 2015. Rad prihvaćen: 08. 12. 2015. Elektronska verzija objavljena: 28. 3. 2016.

Tabela 3. Podaci o incidenci nekih tireoidnih oboljenja (godišnja nova pojava) za period 1970–1999.
(incidenca računata samo za autohtono stanovništvo – nisu obrađeni rezultati za imigraciju).

God	Graves	TNG	STA	Hashimoto
1970	7			
1971	13	7	7	
1972	6	5		
1973	11	8		
1974	13	7		
1975	15	7		
1976	14	8	2	1
1977	18	8	2	1
1978	26	4	5	2
1979	26	3	8	3
1980	33	9	8	2
1981	32	8	6	1
1982	28	11	5	6
1983	30	8	7	7
1984	39	4	8	11
1985	45	7	10	11
1986	43	13	11	10
1987	41	10	4	5
1988	58	15	10	3
1989	54	9	10	1
1990	60	8	7	3
1991	50	7	5	2
1992	36	6	6	2
1993	60	3	8	4
1994	83	8	11	3
1995	103	11	15	12
1996	145	11	10	6
1997	111	9	13	9
1998	69	8	17	9
1999	77	11	12	6
Ukupno:	1346	209	178	120

Graves – Gravesova bolest; TNG – toksična nodozna struma; STA – spontana tiroidna atrofija.

Grafikon 1. Novodijagnostikovana tireoidna oboljenja u Timočkom regionu za period 1978–1999. godine.

**Newly diagnosed patients with Graves' disease,
Plummer' disease, Hashimoto's thyroiditis and
hypothyroidism prim. in Timok Region**

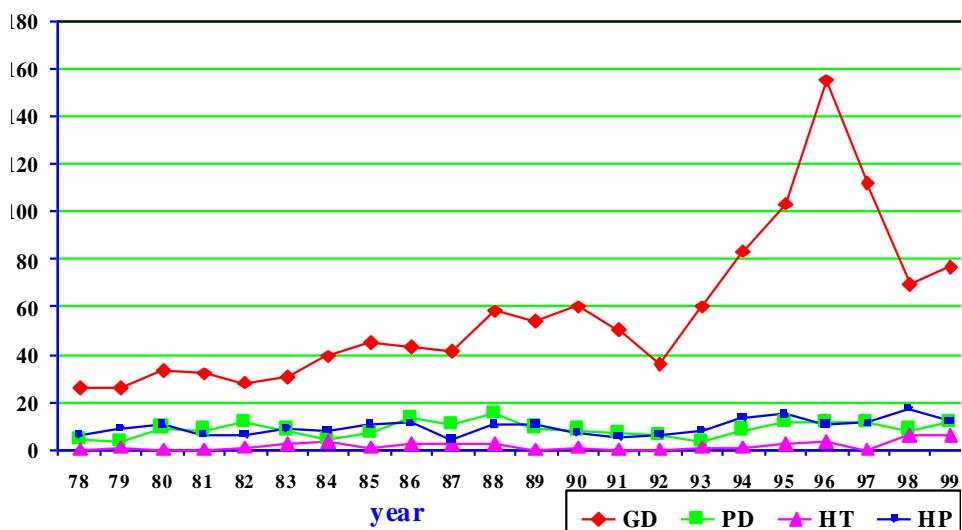


Tabela 3. Podaci iz Poliklinike „Paunković“ za poslednjih 7 godina (septembar 2006–septembar 2013).

HIPERTIREOZE						
Graves	TNG	AT	TT	AIT	Ukupno	
144	2	4	4	5	159	

HIPOTIREOZE						
STA	Hashimoto	Jatrogena RAI	Jatrogena Tiroidektomija	Jatrogena AIH	SK	Ukupno
168 (cong 5)	77	35	21	10	77	388

STRUIME				
SN	SPN	SD	Ukupno	
462	131	44	637	

OSTALO				
SAT	PT	TCa	Ukupno	
29	10	53	92	

Graves – Gravesova bolest; TNG – toksična nodozna struma; AT – toksični adenom; TT – tranzitorna tirotoksikoza; AIT – amiodaronom indukovana tirotoksikoza; STA – spontana tiroidna atrofija; cong – kongenitalne; RAI – radiojodna terapija; AIH – amiodaronom indukovana hipotireoza; SK – subklinička hipotireoza; SN – uninodozna struma; SPN – polinodozna struma; SD – difuzna struma; SAT – subakutni tiroiditis; PT – „painless“ tiroiditis; TCa – tiroidni karcinom.

DISKUSIJA

Znanja o oboljenjima štitne žlezde evoluirala su kroz vreme. Uvećanje štitnjače, struma, prvo je bila poznata. Najčešće je bila uzrokovana nedostatkom joda u zemljištu, odnosno u vodi i hrani. U pojedinim regionima sa

teškim nedostatkom joda veći deo populacije imao je strumu, difuznu i polinodoznu. Ovako strumozno uvećana štitasta žlezda često je imala i smanjenu funkciju (endemska hipotireoza). Teška karenca joda bila je uzrok i poremećaja

inteligencije (mozga), odnosno javlja se tzv. endemski kretenizam [1, 2].

Odluka ljudskog roda da ispravi nedostatak joda dovela je najveće akcije na korekciji unosa jedne materije neophodne za organizam [3, 4, 5]. I u našoj zemlji je korekcija jodnog deficitia (1953, 1954, 1993) praktično iskorenila endemski kretenizam, endemsku hipotireozu i endemsku strumu [1, 2, 6]. Ipak, ovaj problem je još uvek prisutan [7,8].

Povećana funkcija štitnjače, hipertireoza, javljala se u vidu dva entiteta koja su dobila nazive po lekarima koji su je prvi opisali – Gravesova ili von Basedowljeva bolest, i Plummerova bolest. Ove bolesti nisu bile izazvane nedostatkom joda, mada je nedostatak, kao i njegova korekcija, imala znatan uticaj na njihovo ispoljavanje.

Najzad, kombinacija male, difuzne strume i, najčešće, blage hipotireoze, dobila je naziv po japanskom lekaru Hashimotou, tzv. limfomatozna struma, odnosno Hashimoto tireoiditis [9].

Ma kako, sa današnjeg aspekta, izgledalo neobično, mi smo krajem šesdesetih, odnosno početkom sedamdesetih godina prošlog veka, imali uglavnom tri dijagnoze: 1. struma (difuzna i nodozna), 2. hipertireoza (Bazedovljeva ili Grejvsova, odnosno Plamerova bolest, koja se najčešće manifestovala u vidu jednog hiperfunkcionalnog čvora, „toksični adenom”). Ovde ne treba poklanjati suviše pažnje što je sam Plummer u opisima bolesti, koja će nositi ime po njemu, mislio na multinodoznu toksičnu formu hipertireoze. I najzad, 3. hipotireoza (sa podvrstama kongenitalne hipotireoze). Naravno, pojavljuvao se i bolni tireoiditis (de Quervaine), i tireoidni karcinomi.

Verovatno da će ovi podaci začuditi sada mlade lekare: kako česte su bile nodozne strume (eutireoidne i „toksične”), kao i Bazedovljeva hipertireoza. Razlog za ovu pojavu je uglavnom što su: za neke bolesti nedostajale dijagnostičke metode – na pr. za hipotireozu i Hashimotov tireoiditis. Mi smo dijagnozu hipotireoze postavljali retko, na pr. za celu prvu dekadu (1970–1979) registrovali smo 149 bolesnika sa M. Basedowim, 57 sa toksičnim adenomom, a samo 23 sa hipotireozom i 7 sa Hashimoto tireoiditisom.

Glavne dijagnostičke metode su bile klinika, fiksacija I-131 i tireoidna scintigrafija, koje su bile karakteristične za prethodnu dekadu, i određivanje ukupnog tiroksina, koje smo mi uveli početkom 1971. godine [10, 11]. Ovim

metodama moglo je jasno da se dijagnostikuju samo manifestni oblici hiper i hipotireoza. Prvi put se pojavljuje jedna bolesnica sa Hashimoto tireoiditisom 1976. godine. Dijagnoza ovog oboljenja se postavljala citološki, operativno (slučajno) i vršenjem perhloratskog testa. Prvi put smo 1983. godine primenili metodu određivanja tireoglobulinskih antitela [12].

Sledeća dekada nas je zatekla sa gotovo svim dijagnostičkim metodama kao i danas. Stoga smo u toj dekadi (1980–1989) imali: 401 bolesnika sa M. Basedowim, 94 sa toksičnim adenomom, 79 sa hipotireozom i 57 sa Hashimoto tireoiditisom.

Treća dekada (1990–1999) nas je iznenadila pojavom epidemije imunogene hipertireoze: 794 bolesnika sa M. Basedowim, 82 sa toksičnim adenomom, 104 sa hipotireozom i 56 sa Hashimoto tireoiditisom. Svi ovi brojevi su se odnosili samo na stanovništvo koje je živelo tu i ranije (nije bilo izazvano doseljenicima u vreme ratnih sukoba i ekonomskih nedaća). Takođe, svi podaci su se odnosili samo na stanovnike sedam opština, bez Sokobanje [13, 14].

Poslednji period koji smo radili u „državnoj službi“ bio je kraći (pet godina), ali je počela da se ispoljava tendencija porasta hipotireoze. U 2003. godini imali smo 52 bolesnika sa imunogenom hipotireozom, 58 sa hipotireozom, 36 sa Hashimoto tireoiditisom.

Rezimirajući prvi izveštajni period (1970–2000), treba da navedemo nekoliko činjenica. U to vreme u Timočkom regionu (današnji Zaječarski i Borski okrug), sem naše Službe za nuklearnu medicinu, nije bilo drugih institucija sposobljenih za dijagnostiku (*in vivo* i *in vitro* dijagnostički testovi, aspiraciona citologija štitnjače) i terapiju (radioaktivni jod, operacije uz PH nalaz *ex tempore*) tireoidnih oboljenja. Jedva da je bio neki bolesnik od tireoidne patologije koji bar jedanput nije došao kod nas. Ovo je omogućilo da se kartoni koji su se vodili od prvog dana (jun 1969) iskoriste za izradu kvalitetnog tireoidnog registra. Izvanredna saradnja koja je to vreme postojala među tireoidolozima u Srbiji omogućavala je da se čak i bolesnici, koji nisu bili naši pacijenti, kod nas upišu u registar. Pred kraj ovog perioda, zbog činjenice da su počele da se uvode neizotopske metode (određivanje hormona i antitela imunoluminescentom metodom) došlo je do formiranja laboratorija i ambulanti u skoro svakom zdravstvenom centru ili čak u domu

zdravlja, što je imalo za posledicu i gubljenje smisla u vođenju regionalnog tireoidnog registra.

Period septembar 2006–2013. i zdravstvena ustanova Poliklinika „Paunković“ čije smo podatke koristili za ovo upoređenje, imali su svoje specifičnosti. Prvo, u pitanju je bila privatna institucija, što znači da su se pregledi i dijagnostičke analize plaćali. Uglavnom su dolazili pacijenti koji su zahtevali „drugo mišljenje“, materijalno bolje stojеći, „internet populacija“, oni kojima je u nekom trenutku bilo pogodno da dodu kod nas iz sredina gde je bilo teže doći do poznatijeg tireoidologa, itd. Naravno da takvi pacijenti ne predstavljaju reprezentativni uzorak, odnosno, iz njih se ne može praviti „specifična epidemiologija“, tj. podaci o broju pojave (incidenca), odnosno preovladavanja u populaciji (prevalenca) pojedine tireoidne bolesti. Ipak, bilo je moguće izvući neke komparativne podatke (ukoliko se prihvati i verovatnoća da će se i greške dešavati komparativno). Konkretno, za isti vremenski period, imali smo 144 bolesnika sa aktivnom imunogenom hipertireozom, i 163 bolesnika sa primarnom hipotireozom (spontana tireoidna atrofija). Svi bolesnici su bili novodijagnostikovani ili pod terapijom. Bolesnici u remisiji hipertireoze nisu ovde prikazani. Takođe nisu prikazani ni bolesnici sa „subkliničkim oblicima“ hipotireoze, ni sa Hashimoto tireoiditom (odnosno sa strumom). Zaključujući ovaj rad istaći ćemo samo nekoliko napomena:

– faktori koji su definisali tireoidna oboljenja u toku poslednjih skoro pola veka bili su: korekcija jodnog deficita, usvajanje novih saznanja i osvajanje novih metoda u dijagnostici tireoidnih oboljenja;

– ovo je nesumnjivo uticalo da je nekada česta hipertireoze izjednačena sa ranije vrlo retkom hipotireozom, odnosno daleko prevaziđena od nje, ako se u hipotireozu

računaju i bolesnici sa strumom (Hashimoto) i sa subkliničkom fazom.

LITERATURA

1. Ramzin S, Aleković G. Karakteristike endemske strume u epicentrima gušavosti, Higijena VII – radovi II kongresa preventivne medicine, Beograd, 1956; 284–294.
2. Sinadinović J. R, Han R. Deficit joda, endemska gušavost i jodna profilaksa. Politop-P, Beograd, 1995.
3. Pravilnik o kvalitetu kuhinjske soli i soli za prehrambenu industriju, Sl. list SRJ br. 7/93.
4. Kičić M. Problemi hipertireoze u toku uvodenja jodne profilakse endemske tireopatske distrofije. Vojnosanitetski pregled, 1977; 6: 409–421.
5. Delange F, Robertson A, McLoughney E, Gerasimov G (edd). Elimination of Iodine Deficiency Disorders (IDD) in Central and Eastern Europe, the Commonwealth of Independent States and The Baltic States – Proceedings of a Conference held in Munich, Germany, 3–6 September 1997. WHO/EURO/NUT/98. 1.
6. Karanfilski B, et al Jodni deficit vo Makedonija, Skopje, 1997, Unicef.
7. Delange F, Onderbergen A, Shabana W, et al Silent iodine prophylaxis in Western Europe only partly corrects iodine deficiency; the case of Belgium. Europ J Endocrinol 2000; 143: 189–196.
8. WHO & ICCIDD. Recommended normative values for thyroid volume in children aged 6–15 years. Bulletin of the World Health Organization 1997; 75: 95–97.
9. Hashimoto H. Zur Kenntniss der lymhomatosen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). Archiv fur Klinische Chirurgie 1912; 97: 219–249.
10. Paunković N. Značaj određivanja tiroksinemije kod oboljenja štitaste žlezde. U: Nuklearna medicina XI, 123 (Zbornik XI naučnog sastanka za nuklearnu medicinu, Budva, 1971).
11. Paunković N. Indeks slobodnog tiroksina u funkcionalnom ispitivanju štitaste žlezde. Srpski arhiv 100 (1972), 1191–1194.
12. Paunković N, Pavlović O, Paunović R, Vučković S. Prilog racionalnoj dijagnozi Hashimoto tireoiditisa. Radiol Jugosl 17 (1983), 273–276.
13. Paunkovic N, Paunkovic J, Pavlovic O, Paunovic Z. The significant increase in incidence of Graves' disease in Eastern Serbia during the civil war in the former Yugoslavia (1992 to 1995). Thyroid 1998; 10: 37–41.
14. Paunkovic J, Paunkovic N. Continuous monitoring of the autoimmune thyroid disease during 20 years: epidemic increase in incidence of Graves' disease in last 25 years, during and after the civil war in former Yugoslavia. J Endocrinol Invest 1998; 21 (suppl to No 4): 63 abstr 126.

UDK 613.25-055.2:616-074
COBISS.SR-ID 222030092

ISSN 0350-2899. - God. 41, br. 1 (2016), str. 20-26.

UTICAJ GOJAZNOSTI NA SERUMSKI NIVO MOKRAĆNE KISELINE KOD ŽENA U POSTMENOPAUZI

INFLUENCE OF OBESITY ON SERUM URIC ACID LEVEL IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Aleksandra Klisić (1), Jelena Kotur-Stevuljević (2), Nebojša Kavarić (1), Milovan Jovanović (1)

(1) DOM ZDRAVLJA, PODGORICA, CRNA GORA, (2) FARMACEUTSKI FAKULTET, UNIVERZITET U BEOGRADU, SRBIJA

Sažetak: Cilj: U fiziološkim koncentracijama mokraćna kiselina (MK) je moćan neenzimski antioksidans. Ipak, u povišenoj koncentraciji, MK ispoljava oksidativno dejstvo, dovodeći do oštećenja ćelije sa posledičnim rizikom za nastanak brojnih oboljenja. Mehanizam putem kojeg povećana koncentracija MK dovodi do oboljenja uzrokovanih gojaznošću nije u potpunosti razjašnjen. Zato je cilj naše studije da se ispita uticaj gojaznosti na serumski nivo MK kod žena u postmenopauzi. Metode: U ovom istraživanju je bilo uključeno 100 predgojaznih/gojaznih žena u postmenopauzi. Svim ispitanicama su izvršena antropometrijska merenja, koja su obuhvatila merenje telesne visine, telesne mase i obima struka. Indeks telesne mase je izračunat. Određivani su sledeći biohemski parametri: MK, glikemija, (insulinska rezistencija [HOMA-IR]), lipidni status, cistatin C, retinol – vezujući protein (RBP4) i visokosenzitivni C-reaktivni protein. Rezultati: Podelom MK na tercilne vrednosti, uočene su najveće vrednosti antropometrijskih parametara, HOMA-IR, RBP4, cistatina C i krvnog pritiska u grupi sa najvišim vrednostima MK. Primenom višestruke linearne regresije, najveći uticaj na varijabilitet MK pokazao je obim struka ($\text{Beta}=0,414$; $p<0,001$), zatim cistatin C ($\text{Beta}=0,300$; $p<0,001$), ($R^2=0,467$; $p<0,001$). Zaključak: Abdominalna gojaznost je važna determinanta povišenih vrednosti MK kod žena u postmenopauzi. Bolje razumevanje mehanizama koji dovode do hiperurikemije i disfunkcije masnog tkiva u gojaznosti, kao što su poremećena regulacija adipocitokina i hronična inflamacija, te otkrivanje dodatnih terapijskih ciljeva, može biti od velikog značaja u lečenju komplikacija gojaznosti.

Ključne riječi: inflamacija, gojaznost, menopauza, mokraćna kiselina.

Summary: Introduction: At physiological concentrations uric acid (UA) is a powerful antioxidant. However, at higher concentrations UA acts as an oxidant leading to cell damage and consequent risk for many diseases. The underlying mechanism of the relationship between higher UA level and obesity-related diseases is not well elucidated. Therefore, the aim of the study was to determine the influence of obesity on serum UA level in postmenopausal women. Methods: A total of 100 overweight/obese postmenopausal women were included in this study. Anthropometric parameters: height, weight and waist circumference (WC) were measured, and body mass index was calculated in all participants. Biochemical parameters: uric acid, fasting glycemia, insulin resistance ((HOMA-IR) was calculated), lipid profile, cystatin C, retinol-binding protein 4 (RBP4), high sensitivity C-reactive protein were determined. Results: After dividing patients according to tertile values of UA concentration, significant increase in anthropometric measurements, HOMA-IR, cystatin C, RBP4, and blood pressure were found in the highest UA tertile. In multiple linear regression analysis, WC ($\text{Beta}=0.414$, $p<0.001$), and cystatin C ($\text{Beta}=0.300$, $p<0.001$), ($R^2=0.467$; $p<0.001$) were the best predictors of higher UA level. Conclusion: Abdominal obesity is the important determinant of higher UA level in postmenopausal women. A better understanding of underlying mechanisms of hyperuricaemia and adipose tissue dysfunction in obesity, such as dysregulation of adipokines and chronic inflammation, together with discovering new target therapy may be of paramount importance for treating obesity complications.

Keywords: inflammation, obesity, menopause, uric acid

Adresa autora: Jelena Kotur-Stevuljević, Katedra za medicinsku biohemiju, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Vojvode Stepe 450, 11000 Belgrade, Srbija. E-mail: jkotur@pharmacy.bg.ac.rs
Rad primljen: 08. 1. 2016. Rad prihvaćen: 15. 01. 2016. Elektronska verzija objavljena: 28. 3. 2016.

UVOD

Mokraćna kiselina (MK) je slaba organska kiselina (pH 5,8), koja pri fiziološkoj vrednosti pH krvotokom cirkuliše u ionizovanom obliku, kao mononatrijum-urat [1]. Ona predstavlja konačni razgradni produkt purinskih baza, adenina i guanina, koje čine sastavni deo DNK i RNK [1].

Danas se smatra da je u fiziološkim koncentracijama MK moćan neenzimski antioksidans, sa sposobnošću neutralizacije preko 60% slobodnih radikala iz krvi [2]. Ipak, u povišenoj koncentraciji, MK ispoljava oksidativno dejstvo, dovodeći do oštećenja ćelije, prevashodno njenih lipidnih komponenti [3], sa posledičnim rizikom za nastanak metaboličkog sindroma, dijabetesa tip 2, kardiovaskularnih bolesti [4].

Biosinteza MK je katalizovana uz pomoć ksantin-oksidaze, široko rasprostranjenog enzima u organizmu (jetra, creva, pluća, bubrezi, srce, mozak i plazma) [5]. Međutim, novija istraživanja pokazuju visoku ekspresiju ovog enzima i u masnom tkivu [6].

Danas se zna da je masno tkivo metabolički veoma aktivno, sa brojnim adipocitokinima koji se odlikuju proinflamatornim, proaterogenim i protrombotičnim dejstvom. Zbog toga je kod gojaznih osoba poremećena ravnoteža između ovih molekula, tako da povećani broj adipocita i makrofaga produkuje više proinflamatornih adipocitokina (leptin, retinol-vezujući protein 4 [RBP4], faktor nekroze tumora alfa [TNF- α], interleukina 6 [IL-6]) i manje antiinflamatornih peptida (adiponektin), dovodeći do stanja koje podstiče razvoj insulinske rezistencije i endotelne disfunkcije [7, 8].

Mada mehanizam putem kojeg povećane vrednosti MK dovode do oboljenja posredovanih gojaznošću nije u potpunosti razjašnjen, prepostavlja se da je pokretanje intracelularnog oksidativnog stresa i inflamacije u hipertrofičnom i hiperplastičnom masnom tkivu ključni faktor nastanka poremećaja niza signalnih puteva i, posledično, brojnih oboljenja [9].

Imajući u vidu nedovoljno rasvetljen patofiziološki mehanizam povezanosti između mokraćne kiseline i gojaznošću indukovanih poremećaja, cilj naše studije je da se ispita uticaj gojaznosti na serumski nivo MK kod žena u postmenopauzi.

ISPITANICE I METODE

U istraživanju je bilo uključeno 100 predgojaznih/gojaznih žena koje su u periodu postmenopauze. Postmenopauzalni status je definisan izostankom menstruacijskog krvarenja duže od jedne godine. Istraživanje je izvršeno u Domu zdravlja u Podgorici, od oktobra 2012. do maja 2013. godine, gde je obavljen odabir ispitanica koje su dolazile na rutinski pregled kod ginekologa, u dispanzeru za žene. Svim ispitanicama je uručen anketni upitnik i samo one koje su ispunjavale unapred navedene uslove za uključenje u studiju su sprovedene u dalje ispitivanje, koje je podrazumevalo uzimanje anamneze, klinički pregled i određivanje potrebnih antropometrijskih i biohemijskih parametara.

Studija je izvedena u skladu sa etičkim standardima datim u Helsinškoj deklaraciji i u skladu sa pravilima Etičkog komiteta Doma zdravlja u Podgorici. Sve osobe od kojih je uziman biološki materijal, koji se kasnije koristio u studiji, kao i lični podaci, potpisale su pristanak da su obaveštene o ciljevima i očekivanim ishodima studije. Kriterijumi za uključenje ispitanica u studiju su bili: dobrovoljni pristanak za učešće u studiji, da su u postmenopauzi (definisana izostankom menstruacijskog krvarenja duže od jedne godine), $ITM \geq 25\text{kg/m}^2$, stabilna telesna masa u poslednjih 6 meseci, da nisu na terapiji koja može uticati na vrednosti ispitivanih biohemijskih parametara (antilipemici, antihipertenzivi, oralni kontraceptivi, hormonska supstitucionalna terapija, antiinflamatorna terapija), da ne postoji klinički i laboratorijski potvrđena akutna infekcija, da ispitanice nisu pušači, niti konzumenti alkohola.

Svim ispitanicama sa glikemijom $\geq 5,6\text{mmol/L}$, a $\leq 6,9\text{mmol/L}$ je odraden test opterećenja glukozom (engl. oral glucose tolerance test, OGTT) sa 75g glukoze u 250ml vode, kako bi se isključilo postojanje dijabetesa. Ispitanice sa glikemijom našte $\geq 7,0$ ili $\geq 11,1\text{mmol/L}$ 2h nakon opterećenja glukozom, isključene su iz studije [10].

Kriterijumi za isključenje ispitanica iz studije su, sem toga, bili: giht, dijagnostikovana kardiovaskularna oboljenja, oboljenja jetre, bubrega, endokrinološki poremećaji (dijabetes, hipo i hipertireoidizam), znaci bilo kakvog imunološkog, alergijskog ili neoplastičnog oboljenja.

ANTROPOMETRIJSKA MERENJA

Sva antropometrijska merenja vršena su dva puta u jutarnjim časovima i prikazana je srednja vrednost. Svim ispitanicama su bili izmereni sledeći antropometrijski parametri: telesna visina (TV, cm), telesna masa (TM, kg) i obim struka (cm), a indeks telesne mase (ITM) je izračunat kao količnik telesne mase (izražene u kilogramima) i kvadrata telesne visine (izražene u metrima): $ITM = TM(\text{kg}) / TV(\text{m})^2$

Merenje telesne mase vršeno je medicinskom vagom sa pokretnim tegovima, sa preciznošću merenja do 0,1kg. Ispitanice su merene ujutru, bez uzimanja hrane i napitaka, u donjem vešu. Dobijene vrednosti su izražavane u kg.

Merenje telesne visine vršeno je pomoću antropometra (visinometra), a ispitanice su merene bose, gologlave, u stojećem stavu, sa rukama opuštenim uz tijelo, sastavljenih peta i odmaknutih prstiju, leđima okrenute metalnoj šipci antropometra, pogleda upravljenog pravo napred tako da je donja ivica orbite u istoj horizontalnoj ravni sa spoljnim ušnjim kanalom. Klizač antropometra spuštan je do dodira sa temenom i očitavana je vrednost do najbližih 0,5 cm.

Merenje obima struka vršeno je u stojećem položaju ispitanica, sa razmaknutim petama, ruku opuštenih pored tela, na sredini rastojanja između rebarnog luka i grebena iliјачne kosti, na srednjoj aksilarnoj liniji, upotrebom centimetarske trake od nerastegljive plastike. Vrednosti su izražavane u cm.

Sva merenja su vršena dva puta zaredom, u istom danu, u jutarnjim časovima i izračunata je srednja vrednost.

Merenje arterijskog krvnog pritiska vršilo se pomoću živinog sfigmomanometra, nakon što su ispitanice prethodno mirovale 15 minuta i prosek tri merenja na desnoj nadlaktici, u vremenskom intervalu od po 5 minuta je prikazan.

BIOHEMIJSKE ANALIZE

Mokraćna kiselina, glikemija, insulin, lipidni status (ukupni holesterol, trigliceridi, koncentracija holesterola u lipoproteinima male gustine (LDL-holesterol) i koncentracija holesterola u lipoproteinima velike gustine (HDL-holesterol), RBP4, cistatin C i visokosenzitivni C-reaktivni protein (hsCRP) su određivani. HOMA indeks (engl. homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA -

IR), kao surogat marker insulinske rezistencije, izračunat je po formuli: glukoza (mmol/L) x insulin ($\mu\text{IU}/\text{L}$) / 22,5 [11].

Uzorci venske krvi uzimani su našte, između 7 i 9h ujutru, nakon 12 sati od poslednjeg obroka. Zatim su centrifugirani na 3000rpm, 10 minuta na sobnoj temperaturi, a potom su uzorci plazme čuvani na -20°C do izvođenja biohemijских analiza. Koncentracije RBP4, cistatina C i hsCRP su određivane imunonefelometrijski (Behring Nephelometer Analyzer, BN II, Marburg, Germany). Koncentracije insulina su određivane standardnom imunochemijskom metodom (Immulite 2000, Siemens, Muenchen, Germany), dok su ostali biohemski parametri određivani spektrofotometrijski (Cobas Integra 400, Roche, Mannheim Germany).

Svi biohemski parametri su određivani dva puta u istom danu i predstavljena je srednja vrednost svakog od njih.

STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Statistička obrada podataka obavljena je primjenom SPSS statističkog programa (verzija 15,0 za Windows, SPSS, Chicago, IL, USA). Rezultati su prikazani kao srednja vrednost \pm standardna devijacija ili medijana (interkvartilni raspon). Za procenu statističke značajnosti razlike prosečnih vrednosti ispitivanih parametara, korišćene su parametarske (analiza varijanse [ANOVA] i Studentov t-test) i neparametarske metode (Kruskal-Wallis i Mann-Whitney U-test) na nivou odgovarajuće statističke značajnosti ($p=0,05$). Za ispitivanje povezanosti MK, antropometrijskih i kardiometaboličkih parametara računat je Pearsonov (za podatke sa normalnom, Gausovom raspodelom) i Spearmanov koeficijent korelacije (za podatke sa raspodelom koja odstupa od normalne). Višestruka linearna regresija je primenjena u cilju određivanja nezavisnih varijabli koje utiču na serumski nivo MK.

REZULTATI

U tabeli 1. su prikazane opšte karakteristike, kao i faktori kardiometaboličkog rizika (markeri insulinske rezistencije i inflamacije, lipidni status i vrednosti krvnog pritiska) gojaznih žena u postmenopauzi.

Podelom MK na tercilne vrednosti, uočene su najveće vrednosti antropometrijskih parametara, insulina, HOMA-IR, RBP4, cistatina C i krvnog pritiska u grupi sa najvišim

vrednostima MK. Nije bilo razlike u lipidnim parametrima među ispitivanim grupama.

U tabeli 3. prikazane su vrednosti Pearsonovog (za podatke sa normalnom raspodjelom) i Spearmanovog koeficijenta korelacije (za podatke sa raspodelom koja odstupa od normalne) mokraćne kiseline sa antropometrijskim karakteristikama i kardiometaboličkim faktorima rizika u grupi gojaznih ispitanih.

Serumska mokraćna kiselina (sMK) je u ovom istraživanju pokazala povezanost sa velikim brojem kardiometaboličkih faktora rizika: svim ispitivanim antropometrijskim parametrima, insulinskom rezistencijom, cistatinom C, RBP4, hsCRP, sistolnim i dijastolnim krvnim pritiskom. S druge strane,

nije uočena korelacija sa godinama starosti, kao ni sa pokazateljima lipidnog statusa.

U cilju daljeg ispitivanja uticaja nezavisnih varijabli (sve one varijable koje su značajno korelirale sa sMK: obim struka, glukoza, HOMA-IR, cistatin C, RBP4, SKP) na zavisnu varijablu sMK u grupi gojaznih žena u postmenopauzi, podaci su obrađeni višestrukom linearnom regresijom. Dobijeni rezultati su prikazani u tabeli 4.

Iz tabele 4. se uočava da najveći uticaj na variabilitet mokraćne kiseline ima obim struka (standardizovani beta koeficijent - Beta=0,414; p<0,001), zatim cistatin C (Beta=0,300; p<0,001), (R²=0,467; F=42,695; p<0,001

Tabela 1. Opšte karakteristike predgojaznih/gojaznih žena u postmenopauzi.
Table 1. General characteristics of overweight/obese postmenopausal women

Varijabla	Predgojazne/gojazne žene u postmenopauzi
Starost (godine)	56,7±4,82
TM (kg)	79,2±9,92
TV (cm)	165±5,2
ITM (kg/m ²)	28,7±3,25
Obim struka (cm)	95,7±8,65
Glikemija (mmol/L)	5,45±0,55
Insulin (μIU/L)	7,69 (5,10-10,27)
HOMA-IR	1,82 (1,20-2,67)
Ukupni holesterol (mmol/L)	6,51±1,09
HDL-holesterol (mmol/L)	1,57±0,36
LDL-holesterol (mmol/L)	4,42±1,04
Trigliceridi (mmol/L)	1,40 (0,99-1,95)
SKP (mm Hg)	134±22,8
DKP (mm Hg)	86,1±12,39
Cistatin C (mg/L)	0,79±0,10
RBP4 (mg/L)	42,2±8,40
hsCRP (mg/L)	1,40 (0,75-2,42)
Mokraćna kiselina (μmol/L)	283±60,8

Rezultati su prikazani kao srednja vrednost ± standardna devijacija ili medijana (sa interkvartilnim rasponom). TM – telesna masa; ITM – indeks telesne mase; HOMA-IR – surogat marker insulinske rezistencije; HDL-holesterol – koncentracija holesterola u lipoproteinima velike gustine; LDL-holesterol – koncentracija holesterola u lipoproteinima male gustine; SKP – sistolni krvni pritisak; DKP – dijastolni krvni pritisak; RBP4-retinol – vezujući protein 4; hsCRP – visokosenzitivni C-reaktivni protein.

Rezultati su prikazani kao srednja vrednost± standardna devijacija ili #-medijana (sa interkvartilnim rasponom). TM – telesna masa; ITM – indeks telesne mase; HOMA-IR – surogat marker insulinske rezistencije; TC – ukupni holesterol; HDL-holesterol – koncentracija holesterola u lipoproteinima velike gustine; LDL-holesterol – koncentracija holesterola u lipoproteinima male gustine; SKP – sistolni krvni pritisak; DKP – dijastolni krvni pritisak; RBP4-retinol – vezujući protein 4; hsCRP – visokosenzitivni C-reaktivni protein.

Tabela 2. Distribucija ispitivanih parametara prema tercilnim vrednostima mokraćne kiseline.

Table 2. Distribution of examined parameters according to uric acid tertiles sub-groups

Varijabla	Tercilne vrednosti mokraćne kiseline			P*
	I tercilna grupa (n=26) ≤243 µmol/L	II tercilna grupa (n=51) 244-335 µmol/L	III tercilna grupa (n=23) ≥335 µmol/L	
Starost (godine)	56,1±5,01	56,5±4,48	58,0±4,28	0,332
ITM (kg/m ²)	28,5±4,46 ^{aaa}	26,7±4,13 ^{aa}	24,5±3,96	0,009
Obim struka (cm)	95,5±10,91 ^{aaa, bbb}	88,2±11,95 ^a	83,3±10,38	<0,001
Glikemija (mmol/L)	5,29±0,48	5,48±0,48	5,58±0,72	0,153
Insulin (µIU/L) [#]	5,95 (3,74-7,95) ^{aa, b}	7,58 (5,95-9,56) ^a	10,0 (7,18-13,68)	0,002
HOMA-IR [#]	1,37 (0,87-1,94) ^{aaa,b}	1,81 (1,37-2,39) ^a	2,67 (1,80-3,46)	0,001
TC (mmol/L)	6,44±1,11	6,44±1,20	6,76±0,76	0,474
HDL-c (mmol/L)	1,55±0,41	1,61±0,33	1,50±0,34	0,406
LDL-c (mmol/L)	4,40±1,04	4,34±1,17	4,61±0,72	0,606
Trigliceridi (mmol/L) [#]	1,39 (0,90-2,00)	1,30 (0,96-1,79) ^a	1,69 (1,33-1,97)	0,134
SKP (mm Hg)	128±21,6 ^a	133±23,6	144±20,2	0,049
DKP (mm Hg)	81,6±10,9 ^{aaa}	85,1±12,6 ^{aa}	93,2±10,9	0,003
RBP4 (mg/L)	39,3±8,03 ^{aa}	41,7±8,51 ^a	46,6±6,92	0,007
Cistatin C (mg/L)	0,71±0,08 ^{aaa,bbb}	0,79±0,09 ^{aa}	0,85±0,10	<0,001
HsCRP (mg/L)	1,10 (0,74-1,47) ^a	1,51 (0,75-2,63)	1,85 (0,85-2,85)	0,105

^{aaa} – p<0,001; ^{aa} – p<0,01; ^a – p<0,05 prema trećoj MK tercilnoj grupi; ^{bbb} – p<0,001; ^{bb} – p<0,01; ^b – p<0,05 prema drugoj MK tercilnoj grupi.

Tabela 3. Korelacija mokraćne kiseline sa antropometrijskim i kardiometaboličkim parametrima kod predgojaznih/gojaznih žena u postmenopauzi.

Table 3. Correlation of uric acid with anthropometric and cardiometabolic parameters in overweight/obese postmenopausal women

Varijabla	Mokraćna kiselina
Starost (godine)	0,119
TM (kg)	0,337**
ITM (kg/m ²)	0,390**
Obim struka (cm)	0,424**
Glikemija (mmol/L)	0,250*
Insulin (µIU/L)	0,422**
HOMA-IR	0,439**
Ukupni holesterol (mmol/L)	0,027
HDL-holesterol (mmol/L)	-0,057
LDL-holesterol (mmol/L)	-0,001
Trigliceridi (mmol/L)	0,144
SKP (mm Hg)	0,304**
DKP (mm Hg)	0,352**
Cistatin C (mg/L)	0,475**
RBP4 (g/L)	0,335**
hsCRP (mg/L)	0,234*

* – p<0,05, ** – p<0,001; TM – telesna masa; ITM – indeks telesne mase; HOMA-IR – surogat marker insulinske rezistencije; HDL-holesterol – koncentracija holesterola u lipoproteinima velike gustine; LDL-holesterol – koncentracija holesterola u lipoproteinima male gustine; SKP – sistolni krvni pritisak; DKP – dijastolni krvni pritisak; RBP4-retinol – vezujući protein 4; hsCRP – visokosenzitivni C-reaktivni protein.

Tabela 4. Višestruka linearna regresija sa zavisnom varijablom mokraćnom kiselinom.

Table 4. Multiple linear regression analysis with uric acid as dependent variable

Nezavisna varijabla	B	Beta	p
Obim struka (cm)	2,213	0,414	<0,001
Cistatin C (mg/L)	191,057	0,300	<0,001

DISKUSIJA

U ovom istraživanju analiziran je uticaj gojaznosti na nivo MK kod žena u postmenopauzi. Rezultati pokazuju povezanost MK sa svim antropometrijskim parametrima, markerima insulinske rezistencije, hipertenzijom i inflamacijom. Primenom višestruke linearne regresije, kao značajnog nezavisnog prediktora povišenih vrednosti MK, izdvojili su se: obim struka i cistatin C, s tim što je najveći uticaj na varijabilitet MK pokazao obim struka.

Objašnjenje za ovakav nalaz može biti u disfunkciji viscerarnog masnog tkiva kod gojaznih, koji je medijator u nastanku i razvoju brojnih komorbiditeta – insulinske rezistencije, dijabetesa tip 2 i hipertenzije [7, 8]. Stanje hronične inflamacije niskog stepena, usko povezano sa visceralnom gojaznošću, može uticati na signalne puteve insulinu putem supresije insulinskih receptora preko serinske fosforilacije supstrata insulinskih receptora [12]. Kako metabolički i hemodinamski efekti insulinu dele zajedničke intraćelijske signalne puteve, inflamacija može simultano doprineti i insulinskoj rezistenciji i vaskularnoj disfunkciji (aktivaciji renin-angiotenzin-aldosteron sistema), sa posledičnom hipertenzijom.

Studije pokazuju da je redukcija viscerarnog masnog tkiva povezana sa značajnim sniženjem nivoa MK, i da su i adiponektin i visceralno masno tkivo značajno korelirali sa MK [13]. Ovakav nalaz ukazuje na potencijalnu ulogu viscerarnog masnog tkiva *per se* u regulaciji metabolizma purina i MK. Istraživanja, takođe, pokazuju da masno tkivo pokazuje povećanu ekspresiju ksantin-oksidaze (enzima koji katalizuje razgradnju hipoksantina i ksantina do MK) i prepostavlja se da upravo hipoksija, koja nastaje u ovako izmenjenom masnom tkivu sa posledičnom disregulacijom adipocitokina i hroničnom inflamacijom niskog stepena, dovode do povećane ekspresije i aktivnosti ovog enzima, a samim tim i povećane produkcije MK od strane zrelih adipocita [6].

Takođe, studije na animalnim modelima pokazuju da inhibicija sinteze MK alopurinolom dovodi do smanjenja lokalnog inflamatornog

odgovora, smanjenja ekspresije inflamatornih citokina i povišenja nivoa adiponektina u krvi, zajedno sa smanjenjem insulinske rezistencije, kao i sniženja ekspresije leptina u visceralnom masnom tkivu [14].

Kim i saradnici [15] su pokazali da je nivo sMK pozitivno korelirao sa visceralnim, ali ne i supkutanim masnim tkivom kod pacijenata sa dijabetesom tip 2. Oni su dokazali i povezanost sMK sa nivoom triglicerida. Moguće objašnjenje za ovakav nalaz je povećana akumulacija masti u visceralnom masnom tkivu, povećan dotok slobodnih masnih kiselina putem portalne vene do jetre i povećanje sinteze lipoproteina veoma niske gustine, sa posledičnom hipertrigliceridemijom. To, takođe, ubrzava *de novo* sintezu NADPH u pentozofosfatnom putu što rezultira povećanom sintezom MK [16]. Naše istraživanje ne pronalazi korelaciju sMK sa lipidnim parametrima. Mogući razlog za takav nalaz je mala veličina uzorka. Nepostojanje povezanosti između sMK i lipida potvrdili su i neki drugi autori [9].

Međutim, pored povezanosti sMK sa hsCRP, naše istraživanje pokazuje pozitivnu korelaciju sMK sa RBP4 i sa cistatinom C, koji ispoljavaju visoku ekspresiju u humanim adipocitima [17, 18], što je još jedna potvrda povezanosti sMK, adipokina i inflamacije kod gojaznih osoba.

Kao dodatak svemu navedenom, istraživanja pokazuju [9] da je i kod normalno uhranjenih osoba ($ITM < 25 \text{ kg/m}^2$), prevalenca visceralne gojaznosti bila veća kod pacijenata sa giptom, nego kod kontrolne grupe, uprkos nepostojanju razlike u ukupnom sadržaju masti između ove dve grupe ispitanika, sugerujući da visceralna gojaznost, nezavisno od generalizovane gojaznosti, doprinosi hiperurikemiji i patogenezi gihta.

Analizirajući nedostatke naše studije, možemo navesti da je naše istraživanje rađeno po tipu studije preseka i samim tim nema mogućnost utvrđivanja uzročno-posledičnih mehanizama povezanosti nivoa mokraćne kiseline, gojaznosti i inflamacije. Takođe, mali uzorak ispitanika u našoj studiji može uticati na validnost dobijenih rezultata. Pored toga,

poznato je da nivo MK varira u odnosu na brojne faktore. Jedan od bitnih faktora koji bi mogao uticati na vrednost MK, a koji nismo isključili pri formiranju ispitivane grupe, je uticaj ishrane. Stoga, za svako dalje zaključivanje o MK kod gojaznih žena u postmenopauzi, bilo bi preporučljivo uzeti u obzir i anketu ishrane.

Anamnistički utvrđeno odsustvo oboljenja koja bi mogla uticati na vrednosti MK, a koja smo naveli kao kriterijume za isključivanje ispitanika iz naše studije, ne isključuje mogućnost postojanja ovih oboljenja, s obzirom na to da ih nismo sve klinički i/ili biohemski verifikovali.

Potrebne su buduće prospektivne studije, na velikom broju ispitanika, koje bi svojim metodološkim postupcima isključile faktore koji bi mogli dovesti do varijacija u nivou MK, kako bi utvrdile i razjasnile mehanizme povezanosti MK, kako sa gojaznošću, tako i sa gojaznošću indukovanim metaboličkim poremećajima kod žena u postmenopauzi.

ZAKLJUČAK

Bolje razumevanje mehanizama koji dovode do hiperurikemije i disfunkcije masnog tkiva u gojaznosti, kao što su poremećena regulacija adipocitokina i hronična inflamacija, te otkrivanje dodatnih terapijskih ciljeva može biti od velikog značaja u lečenju komplikacija gojaznosti.

LITERATURA

- So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest*, 2010; 120 (6): 1791–1799.
- Kutzing M.K, Firestein B.L. Altered Uric Acid Levels and Disease States. *J Pharm Exp Ther*, 2008; 324: 1–7.
- Sautin Y.Y, Johnson R.J. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleic Acids*, 2008; 27 (6): 608–619.
- Hayden M.R, Tyagi S.C. Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle. *Nutr Metab*, 2004; 1: 10.
- Pasalic D, Marinkovic N, Feher-Turkovic L. Uric acid as one of the important factors in multifactorial disorders – facts and controversies. *Biochem Med*, 2012; 22 (1): 63–75.
- Tsushima Y, Nishizawa H, Tochino Y, Nakatsuji H, Sekimoto R, Nagao H. et al. Uric acid secretion from adipose tissue and its increase in obesity. *J Biol Chem*, 2013; 288: 27138–27149.
- Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol*, 2014; 220: T47-T59.
- Pereira S.S, Alvarez-Leite J.I. Low-Grade inflammation, obesity, and diabetes. *Curr Obes Rep*, 2014; 3 (4): 422–431.
- Lee J, Lee J.Y, Lee J.H, Jung S.M, Suh Y.S, Koh J.H. et al. Visceral fat obesity is highly associated with primary gout in a metabolically obese but normal weighted population: a case control study. *Arthr Res Ther*, 2015; 17: 79.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2013. *Diabetes Care*, 2013; 36 (Suppl 1): S11–S66.
- Haffner S.M, Miettinen H, Stern M.P. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*, 1997; 20: 1087–1092.
- Tesauro M, Canale M.P, Rodia G, Di Daniele N, Lauro D, Scuteri A, et al. Metabolic syndrome, Chronic Kidney, and Cardiovascular Diseases: Role of Adipokines. *Card Res Pract*, 2011; 653182: 1–11.
- Tamba S, Nishizawa H, Funahashi T, Okauchi Y, Ogawa T, Noguchi M, et al. Relationship between the serum uric acid level, visceral fat accumulation and serum adiponectin concentration in Japanese men. *Intern Med*, 2008; 47: 1175–1180.
- Johnson R.J, Nakagawa T, Sanchez-Lozada G, Shafiu M, Sundaram S, Le M. Sugar, Uric Acid, and the Etiology of Diabetes and Obesity. *Diabetes*, 2013; 62 (10): 3307–3315.
- Kim T.H, Lee S.S, Yoo J.H, Kim S.R, Yoo S.J, Song H.C, et al. The relationship between the regional abdominal adipose tissue distribution and the serum uric acid levels in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*, 2012; 4: 3.
- Fabregat I, Revilla E, Machado A. Short-term control of the pentose phosphate cycle by insulin could be modulated by the NADPH/NADP ratio in rat adipocytes and hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 1987; 146: 920–925.
- Kelly K.R, Kashyap S.R, O'Leary V.B, Major J, Schauer P.R, Kirwan J.P. Retinol-binding Protein 4 (RBP4) Protein Expression Is Increased in Omental Adipose Tissue of Severely Obese Patients. *Obesity*, (Silver Spring) 2010; 18 (4): 663–666.
- Naour N, Fellahi S, Renucci J.F, Poitou C, Rouault C, Basdevant A, et al. Potential Contribution of Adipose Tissue to Elevated Serum Cystatin C in Human Obesity. *Obesity*, 2009; 17: 2121–2126.

UDK 616.857
COBISS.SR-ID 222030860

ISSN 0350-2899. - God. 41, br. 1 (2016), str. 27-32.

ZASTUPLJENOST POJEDINIХ OKIDAČA KOD OBOLELIХ OD GLAVOBOLJE

FREQUENCY OF CERTAIN TRIGGERS IN PATIENTS SUFFERING FROM HEADACHES

Ljiljana Radmilo (1), Svetlana Simić (2, 3)

(1) SREDNJA MEDICINSKA ŠKOLA „DR RUŽICA RIP“ SOMBOR, (2) UNIVERZITET U NOVOM SADU,
MEDICINSKI FAKULTET NOVI SAD, (3) KLINIKA ZA NEUROLOGIJU, NOVI SAD

Sažetak: Okidači glavobolje su faktori koji uzrokuju napad glavobolje kod osjetljivih pojedinaca. Identifikovanje okidača glavobolje je važno jer se izbegavanjem okidača smanjuje mogućnost nastanka ataka glavobolje. Ciljevi rada su: utvrditi da li napadima glavobolje prethode okidači, koji okidači prethode kod ispitanika obolelih od migrene, glavobolje tenzionog tipa i ostalih primarnih i sekundarnih glavobolja i da li postoje razlike u učestalosti okidača između ovih glavobolja. Istraživanje je sprovedeno tokom 2014. godine na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu. U istraživanju je bilo uključeno 220 ispitanika. Primenom Međunarodne klasifikacije glavobolja iz 2013. godine, postavili smo dijagnozu tipa glavobolje i sve ispitanike svrstali u tri grupe. Prvu grupu, od 66 ispitanika, činili su oboleli od migrene. Drugu grupu, od 41 ispitanika, činili su oboleli od glavobolje tenzionog tipa. Treću grupu, od 113 ispitanika, činili su oboleli od ostalih primarnih i sekundarnih glavobolja. Istraživanje je sprovedeno retrospektivno, uzimanjem podataka iz izveštaja lekara specijaliste. Ispitanici su sami navodili okidače glavobolja. Podaci su uređeni u programu Microsoft Excel 2013. Za testiranje hipoteze da li postoje razlike u učestalosti okidača između tri grupe glavobolja korišćen je Pirsonov χ^2 test. Prisustvo bar jednog okidača prijavilo je: 62% (41/66) ispitanika obolelih od migrene; 41% (17/41) ispitanika obolelih od glavobolje tenzionog tipa i 32% (36/113) ispitanika obolelih od ostalih primarnih i sekundarnih glavobolja. Promena vremena, stres, menstruacija i premor su najčešći okidači kod sve tri grupe ispitanika. Analizom podataka utvrđeno je da postoje statistički značajne razlike u učestalosti okidača između ispitanika obolelih od migrene, glavobolje tenzionog tipa i ostalih glavobolja. Napadima glavobolje prethode brojni okidači. Najosetljiviji na prisustvo okidača su oboleli od migrene.

Ključne reči: okidači, migrena, glavobolja tenzionog tipa, ostale glavobolje.

Summary: Headache triggers are factors which cause headache attacks in sensitive individuals. It is important to identify these triggers because their avoidance decreases the possibility of headache attacks. Objectives: To find out whether headache attacks are preceded by triggers, which triggers appear with patients who suffer from migraine, tension headache and other primary and secondary types as well, and if there are differences in trigger frequency between these headache types. The research was conducted in 2014 at The Neurology Clinic of The Clinical Centre of Vojvodina, Novi Sad. It included 220 examinees. Applying the international headache classification from 2013 we diagnosed the headache type and classified the examinees into three groups. The first group of 66 examinees consisted of patients who suffered from migraine. The second group of 41 examinees consisted of patients who suffered from tension headache. In the third group of 113 examinees there were patients who had other types of primary and secondary headaches. The research was carried out retrospectively by using the data from specialist doctors' reports. The examinees themselves named their headache triggers. The data were processed in Microsoft Excel programme 2013. Pirson's χ^2 test was used to test the hypothesis if there were differences in trigger frequency between the three groups of headaches. The presence of at least one trigger was reported by 62% (41/66) examinees suffering from migraine; 41% (17/41) examinees suffering from tension type and 32% (36/113) examinees suffering from other primary and secondary types. The change of weather conditions, stress, monthly period and exhaustion are the most common triggers in all three groups. The analysis of the data showed that there were statistically significant differences in the frequency of triggers among patients suffering from migraine, tension-type headache and other headaches. Headache attacks are preceded by numerous triggers. The most sensitive to them are those who suffer from migraine.

Adresa autora: Ljiljana Radmilo, Salaš Goge 86 a, 25000 Sombor, Srbija.

E-mail: ljiljanardm@gmail.com

Rad primljen: 20. 10. 2015. Rad prihvaćen: 17. 01. 2016. Elektronska verzija objavljena: 28. 3. 2016.

Key words: triggers, migraine, tension headache, other headaches

UVOD

Okidači glavobolje su faktori koji pojedinačno ili u kombinaciji uzrokuju napad glavobolje kod osjetljivih pojedinaca [1-6]. Mnoge studije pokazuju da oboleli od glavobolje prijavljuju razne okidače [7]. Okidači migrene mogu biti: promene ritma sna, menstruacioni ciklus, ishrana (crno vino, sir, orasi, kafa, čaj), razni lekovi, problemi sa kićmom, svetlost [8]. Okidači mogu da variraju između pojedinaca, pa čak i između napada kod iste osobe [9]. Okidači se najčešće povezuju sa migrenom, ali i sa glavoboljom tenzionog tipa (GTT) [10]. Okidači GTT su: psihološka napetost i napetost mišića u predelu glave [8]. Studije koje ispituju istovremeno okidače kod migrene i GTT su retke [7, 11]. Okidači koju uzrokuju napad glavobolje kod osoba obolelih od migrene često uzrokuju napade i kod drugih primarnih glavobolja. Na primer, okidači kao što su stres, umor, ishrana, menstruacioni ciklus, koji najčešće uzrokuju napad migrene, uzrokuju i napad GTT. Isto tako se zna da promene atmosferskog vremena i infuzije nitroglicerina nisu specifičan okidač samo za nastanak migrene [12].

Identifikovanje okidača glavobolje je veoma važno, jer se često pacijentima obolelim od glavobolje savetuje da izbegavaju okidače [5, 11, 13]. Izbegavanjem okidača smanjuje se mogućnost nastanka hroničnih glavobolja [10], a samim tim i preterane upotrebe lekova [14]. Pacijenti prvo treba da identifikuju okidač kod sebe, pa tek onda da ga izbegavaju [4]. Okidači koje pacijenti najčešće prijavljuju su: menstruacija, faktori životne sredine, psihološki faktori, poremećaj spavanja, umor, alkohol i ishrana [10, 11, 15]. U svom radu Martin i saradnici su objavili najčešće prijavljene okidače, a to su: stres, anksioznost, svetlost i buka [13, 16]. Kelman je u svom radu objavio da 75,9% ispitanika obolelih od migrene mogu sami da identifikuju okidače, a čak 95% ispitanika su prijavili okidače kada im je ponuđen spisak svih mogućih okidača. Pet najčešćih okidača kod migrene u njegovom ispitivanju su: stres, hormonske promene kod žena, glad, promene vremena, poremećaj sna [17]. Ako se kod jedne osobe pojavi više od jednog okidača, tada dolazi do udruženog efekta. Kod nekih osoba jedan okidač ne može da izazove glavobolju bez istovremenog prisustva nekog drugog okidača [5].

Ciljevi ove studije su: da se utvrdi da li napadima glavobolje prethode okidači, koji su okidači glavobolje zastupljeni kod ispitanika obolelih od migrene, GTT i ostalih primarnih i sekundarnih glavobolja, i da se utvrdi da li postoje statistički značajne razlike u učestalosti okidača između migrene, GTT i ostalih primarnih i sekundarnih glavobolja. Hipoteze ove studije su da postoje razlike u učestalosti okidača između ispitanika obolelih od migrene, GTT i ostalih primarnih i sekundarnih glavobolja, i da učestalost okidača zavisi od tipa glavobolje.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno tokom 2014. godine na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu. U istraživanju je bilo uključeno ukupno 220 ispitanika, oba pola, starosti od 16 do 77 godina. Primenom kriterijuma datih u Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja, treće izdanje, beta verzija iz 2013. godine, postavili smo dijagnozu tipa glavobolje i sve ispitanike svrstali u tri grupe.

Prvu grupu, od 66 ispitanika, činili su oboleli od migrene. Drugu grupu, od 41 ispitanika, činili su oboleli od GTT. Treću grupu, od 113 ispitanika, činili su oboleli od ostalih primarnih i sekundarnih glavobolja. Istraživanje je sprovedeno retrospektivno, uzimanjem podataka iz izveštaja lekara specijaliste. Ispitanici koji su uključeni u studiju ispitani su od strane istog specijaliste. Uzimani su podaci o starosti, polu, zanimanju ispitanika, kliničkim karakteristikama glavobolje (lokalizacija, karakter bola, učestalost bola, trajanje bola), o prisustvu povezanih (pratećih) simptoma (mučnine, povraćanja, fonofobije i fotofobije), i prisustvu ili odsustvu okidača. Ispitanici su tokom pregleda upitani za prisustvo okidača, koje su potom sami navodili.

Podaci su uređeni u obliku tabele u programu Microsoft Excel 2013, i koriste se kao baza podataka, a analiza je izvršena pomoću programa Microsoft Excel 2013. Za testiranje hipoteze da li postoje razlike u učestalosti okidača između tri grupe glavobolja korišćen je Pirsonov χ^2 test.

REZULTATI

Prvu grupu ispitanika obolelih od migrene činilo je 30% ispitanika (66/220). Drugu grupu ispitanika obolelih od GTT činilo je

19% ispitanika (41/220). Treću grupu ispitanika obolelih od ostalih primarnih i sekundarnih glavobolja činilo je 51% ispitanika (113/220 – grafikon 1).

U istraživanju je učestvovalo ukupno 220 ispitanika, 76% (167/220) žena i 24% (53/220) muškaraca. U sve tri ispitivane grupe je bila veća zastupljenost ženskog pola (tabela 1).

Grafikon 1. Podela ispitanika u odnosu na vrstu glavobolje.
Figure 1. Classification of patients according to the type of headaches.

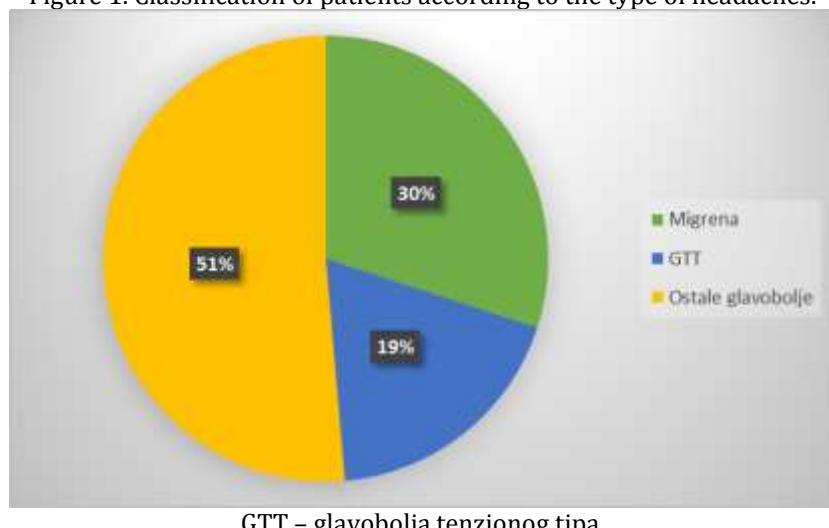


Tabela 1. Distribucija ispitanika po polu.
Table 1. Distribution of respondents by sex.

Pol	Migrena	GTT	Ostale glavobolje
Žene	82% (54/66)	73% (30/41)	73% (82/113)
Muškarci	18% (12/66)	27% (11/41)	27% (31/113)

Prosečna starost u grupi obolelih od migrene bila je 38,44 (u rasponu 16–65 godina), u grupi obolelih od GTT bila je 36,41 (u rasponu 17–63 godina), u grupi obolelih od ostalih primarnih i sekundarnih glavobolja bila je 45,4 (u rasponu 18–77 godina).

U grupi obolelih od migrene, prisustvo barem jednog okidača prijavilo je 62% (41/66) ispitanika, a 38% (25/66) ispitanika nije prijavilo nijedan okidač.

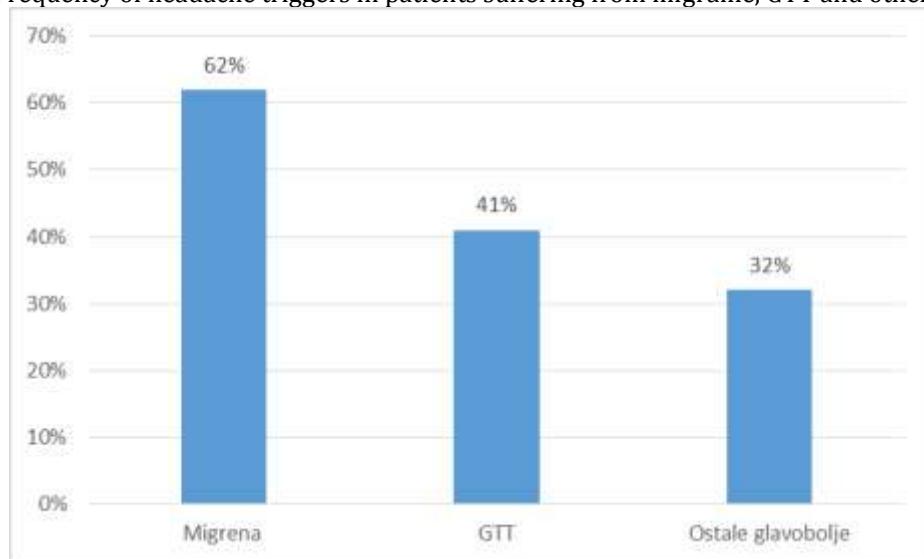
U grupi obolelih od GTT, prisustvo bar jednog okidača prijavilo je 41% (17/41) ispitanika, a 59% (24/41) ispitanika nije prijavilo nijedan okidač.

U grupi obolelih od ostalih glavobolja, prisustvo bar jednog okidača prijavilo je 32% (36/113) ispitanika, a 68% (77/113) ispitanika

nije prijavilo prisustvo nijednog okidača (grafikon 2).

Kod ispitanika obolelih od migrene, dobijeni su sledeći okidači: promena atmosferskog vremena, kod 60,97% ispitanika; menstruacioni ciklus, kod 41,46% ispitanika; psihička napetost, kod 41,46% ispitanika; glad, kod 21,95% ispitanika; premor, kod 19,51% ispitanika; nedostatak sna, kod 14,63% ispitanika; zagušljiv prostor, kod 9,76% ispitanika; konzumiranje alkohola, kod 7,32% ispitanika; fizička aktivnost, kod 7,32% ispitanika; konzumiranje pojedine vrste hrane, kod 7,32% ispitanika; jaki mirisi, kod 4,88% ispitanika; zamračena prostorija, kod 2,44% ispitanika; rad na računaru, kod 2,44% ispitanika; blještavilo snega, kod 2,44% ispitanika.

Grafikon 2. Učestalost okidača glavobolje kod ispitanika obolelih od migrene, GTT i ostalih glavobolja.
 Figure 2. Frequency of headache triggers in patients suffering from migraine, GTT and other headaches



Kod ispitanika obolelih od GTT, dobijeni su sledeći okidači: psihička napetost, kod 52,94% ispitanika; premor, kod 29,41% ispitanika; menstruacioni ciklus, kod 23,53% ispitanika; promena atmosferskog vremena, kod 23,53% ispitanika; promene krvnog pritiska, kod 17,65% ispitanika; nedostatak sna, kod 17,65% ispitanika; ishrana, kod 11,76% ispitanika; zagušljiv prostor, kod 5,88% ispitanika; buka, kod 5,88% ispitanika; konzumiranje alkohola, kod 5,88% ispitanika; promaja, kod 5,88% ispitanika; sunčeva svetlost, kod 5,88% ispitanika; jaki mirisi, kod 5,88% ispitanika i rad za računarom, kod 5,88% ispitanika.

Kod ispitanika obolelih od ostalih primarnih i sekundarnih glavobolja, dobijeni su sledeći okidači: promena vremena, kod 33,33% ispitanika; psihička napetost, kod 30,55% ispitanika; premor, kod 16,67% ispitanika; menstruacioni ciklus, kod 13,89% ispitanika; promene krvnog pritiska, kod 13,89% ispitanika; sunčeva svetlost, kod 11,11% ispitanika; jaki mirisi, kod 5,55% ispitanika; promaja, kod 5,55% ispitanika; nedovoljno sna, kod 5,55% ispitanika; prinudni položaj, kod 5,55% ispitanika; blještavilo snega, kod 5,55% ispitanika; ishrana, kod 5,55% ispitanika; origano kapi, kod 2,78% ispitanika; konzumiranje alkohola, kod 2,78% ispitanika; pranje kose, kod 2,78% ispitanika; žvakanje, kod 2,78% ispitanika; zagušljiv prostor, kod 2,78% ispitanika; neregulisan intraokularni pritisak, kod 2,78% ispitanika; promene atmosferskog pritiska, kod 2,78% ispitanika.

Od 5 najčešćih okidača, 4 su ista kod sve tri grupe ispitanika, a to su: promena atmosferskog vremena, psihička napetost, menstruacioni ciklus i premor (tabela 2).

Analizom podataka korišćenjem Pirsonovog χ^2 testa zaključeno je da postoje statistički značajne razlike u učestalosti okidača između migrene, GTT i ostalih primarnih i sekundarnih glavobolja. Registrovana vrednost test statistike (t-reg) je 15,63, c je kvantil reda 0,95 χ^2 raspodele sa 2 stepena slobode i iznosi 5,991. S obzirom na činjenicu da je registrovana vrednost t-reg test statistike T veća od c, odbacujemo hipotezu Ho da učestalost okidača glavobolje ne zavisi od tipa glavobolje i prihvatomamo hipotezu da učestalost okidača glavobolje zavisi od tipa glavobolje. Okidači glavobolja su bili najučestaliji kod ispitanika obolelih od migrene.

DISKUSIJA

U ovom ispitivanju utvrđeno je da su okidači glavobolja prisutni kod sve tri grupe ispitanika. Najveću učestalost okidača imali su ispitanici oboleli od migrene. Primetili smo da su nekoliko okidača bili identični kod sve tri grupe ispitanika. Najčešći okidači koji se javljaju i kod ispitanika obolelih od migrene, GTT i ostalih primarnih i sekundarnih glavobolja bili su: promena atmosferskog vremena, psihička napetost, menstruacioni ciklus i premor.

Promena atmosferskog vremena je bila najčešći okidač i kod ispitanika obolelih od migrene i kod ispitanika koji boluju od ostalih

primarnih i sekundarnih glavobolja. Okidači koje su navele sve tri grupe ispitanika u našem ispitivanju slični su sa onima iz drugih ispitivanja [1, 17, 18, 19, 20].

Mark Connally i saradnici su u ispitivanju uticaja promena atmosferskog vremena na nastanak glavobolje kod 25-oro dece (21 devojčice i 4 dečaka), uzrasta 8-17 godina,

Tabela 2. Najčešći okidači kod migrene, GTT i ostalih primarnih i sekundarnih glavobolja.
Table 2. The most common triggers for migraine, GTT and other primary and secondary headaches

Migrena	Promena atmosferskog vremena (60,97%)	Menstruacioni ciklus (41,46%)	Psihička napetost (41,46%)	Glad (21,95%)	Premor (19,51%)
GTT	Psihička napetost (52,94%)	Premor (29,41%)	Menstruacioni ciklus (23,53%)	Promena atmosferskog vremena (23,53%)	Promene krvnog pritiska (17,65%)
Ostale primarne i sekundarne glavobolje	Promena atmosferskog vremena (33,33%)	Psihička napetost (30,55%)	Premor (16,67%)	Menstruacioni ciklus (13,89%)	Promene krvnog pritiska (13,89%)

Rasmussen je u svom ispitivanju dobio da su najčešći okidači kod ispitanika obolelih od migrene bili: psihička napetost, alkohol, pojedine namirnice i promena atmosferskog vremena. Kod ispitanika obolelih od GTT, najčešći okidači bili su: psihička napetost, pušenje, alkohol i promena atmosferskog vremena [1]. I u našem ispitivanju psihička napetost i promena vremena bili su među pet najčešćih okidača kod sve tri grupe ispitanika.

Leslie Kelman je u svom ispitivanju, u kojem je učestvovalo ukupno 1009 ispitanika, utvrdio da su postojele statistički značajne razlike u okidačima migrene između tri starosne grupe ispitanika. Konzumiranje alkohola, duvanski dim i bol u vratu su bili okidači migrene koji su se češće javljali kod ispitanika starije životne dobi. Sa povećanjem starosti ispitanika, statistički značajno se smanjivala i učestalost stresa i poremećaja sna kao okidača migrene [18].

Menstruacija i psihička napetost su prikazane u mnogim studijama kao najčešći okidači [22]. Takođe, i u našem ispitivanju menstruacija i psihička napetost spadaju u najčešće okidače kod sve tri grupe ispitanika.

Randolf W. Evans i Markus Schürks su u svom radu prikazali 50-godišnjeg pacijenta

utvrđili da su najčešći okidači bili prisustvo padavina i relativna vlažnost. Promene u temperaturi, promena atmosferskog pritiska i sunčeva svetlost nisu bili značajni za nastanak napada glavobolje [21].

U našem istraživanju nismo detaljno razrađivali koja tačno promena vremena deluje kao okidač za nastanak napada glavobolje.

bolelog od GTT kome skoro svaki napad glavobolje uzrokuje konzumiranje alkoholnih pića [23].

U ispitivanju Tod D. Rozena i saradnika, u kojem je učestvovalo 1134 ispitanika, 52% ispitanika je navelo konzumiranje alkoholnih pića kao mogući okidač glavobolje. Ostali prijavljeni okidači bili su: promena vremena, razni mirisi, jaka svetlost, gledanje televizije, tuširanje, nitroglicerin [24]. U našem ispitivanju, sve tri grupe ispitanika su navele konzumiranje alkoholnih pića kao mogući okidač glavobolje. Ipak, konzumiranje alkoholnih pića je najzastupljeniji okidač kod ispitanika obolelih od migrene.

U našem ispitivanju, psihička napetost kao okidač glavobolje najčešći je kod ispitanika obolelih od GTT, sa nešto manjom učestalošću se javlja kod ispitanika obolelih od migrene, a sa najmanjom učestalošću se javlja kod ispitanika obolelih od ostalih primarnih i sekundarnih glavobolja.

Šonmen i saradnici, u svom ispitivanju o uticaju stresa na nastanak migrene, nisu mogli da dokažu postojanje objektivnih znakova koji ukazuju na biološki odgovor na stres, iako su ispitanici prijavili prisustvo stresa pre napada glavobolje [25]. Paul. R Martin, Lidia Laeb i Džon Ris su vršili eksperiment sa dužinom izloženosti stresu i zaključili su da je kratko

izlaganje stresu dovelo do povećanja osjetljivosti na stres, a duže izlaganje je dovelo do smanjenja osjetljivosti na stres kao okidača glavobolja. Zato su oni smatrali da oboleli od glavobolje ne bi trebalo da izbegavaju okidače i da je potrebno više ispitivanja, jer je i dalje nejasno kako okidači stiču sposobnost da dovode do napada glavobolje [16]. Diane Andreas je u svom radu objavio da je 91% ispitanika prijavilo najmanje jedan okidač, a 82,5% je prijavilo više okidača glavobolje. Najčešći okidači bili su emocionalni stres, previše ili premalo sna, mirisi i neredovna ishrana [20].

Filipo Baldaci i saradnici su ispitivali koliko su osobe obolele od migrene svesne postojanja okidača i zaključili su da su oni nedovoljno svesni i da je potrebno razviti svest o postojanju okidača glavobolje, kako bi došlo do smanjenja učestalosti napada glavobolje [3].

ZAKLJUČCI

Mnogi okidači mogu da pokrenu napad migrene, GTT i ostalih primarnih i sekundarnih glavobolja. Od 5 najčešćih okidača, 4 su ista kod sve tri grupe ispitanika, a to su: promena atmosferskog vremena, psihička napetost, menstruacioni ciklus i premor. Osobe obolele od migrene su osjetljivije na prisustvo okidača od onih sa drugim vrstama glavobolja.

LITERATURA

- Rasmussen B.K. Migraine and tension-type headache in a general population: precipitating factors, female hormones, sleep pattern and relation to lifestyle. *Pain*. 1993; 53: 65-72.
- Rockett C.F., Oliveira V.R., Castro K., Chaves M., Perla A., Perry I. Dietary aspects of migraine trigger factors. *Nutrition Reviews®*. 2012; 70 (6): 337-56.
- Baldacci F., Vedovello M., Ulivi M., Vergallo A., Poletti M., Borelli P. et al. How Aware Are Migraineurs of Their Triggers?. *Headache*. 2013; 53: 834-7.
- Turner D.P., Smitherman T.A., Martin V.T., Penzien D.B., Houle T.T. Causality and Headache Triggers. *Headache*. 2013; 53: 628-35.
- Martin P.R. Behavioral Management of Migraine Headache Triggers: Learning to Cope with Triggers. *Curr Pain Headache Rep*. 2010; 14: 221-7.
- Baldacci F., Vedovello M., Ulivi M., Vergallo A., Poletti M., Borelli P. et al. Triggers in allodynic and non-allodynic migraineurs. *Headache*. 2013; 53: 152-60.
- Haque B., Rahman K.M., Hoque A., Hasan A.H., Chowdhury R.N., Khan SU et al. Precipitating and relieving factors of migraine versus tension type headache. *BMC Neurology*. 2012; 5: 1-4.
- Migrena nevreme u glavi [homepage on the Internet]. Wien: MedMedia Verlag und Mediaservice GmbH, [cited 2015 Jan 27]. Available from: http://www.ratiopharm.at/files/pdf1/2119_migraine_sr_lek.pdf
- Ravishankar K. 'Hair wash' or 'head bath' triggering migraine - observations in 94 Indian patients. *Cephalalgia*. 2006; 26 (11): 1330-4.
- Connelly M., Miller T., Gerry G., Bickel J. Electronic momentary assessment of weather changes as a trigger of headaches in children. *Headache*. 2010 May; 50 (5): 779-89.
- Wöber C., Holzhammer J., Zeitlhofer J., Wessely P., Wöber-Bingöl C. Trigger factors of migraine and tension-type headache: experience and knowledge of the patients. *J Headache Pain*. 2006; 7: 188-95.
- Levy D., Strassman A.M., Burstein R. A Critical View on the Role of Migraine Triggers in the Genesis of Migraine Pain. *The Journal of Head and Face Pain*. 2009; 49 (6): 953-7.
- Martin P.R., Reece J., Forsyth M., Hons B.A. Noise as a Trigger for Headaches: Relationship Between Exposure and Sensitivity. *Headache*. 2006; 46: 962-72.
- Wang J., Huang Q., Li N., Tan G., Chen L., Zhou J. Triggers of migraine and tension-type headache in China: a clinic-based survey. *European Journal of Neurology*. 2013; 20: 689-96.
- Lambert G.A., Zagami A.S. The mode of action of migraine triggers: a hypothesis. *Headache*. 2009; 49 (2): 253-75.
- Martin P.R., Laeb L., Reeces J. Stress as a trigger for headaches: Relationship between exposure and sensitivity. *Anxiety, Stress & Coping*. 2007; 20 (4): 393-407.
- Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *International Journal of Headache*. 2007; 27 (5): 394-402.
- Kelman L. Migraine Changes with Age: IMPACT on Migraine Classification. *The Journal of Head and Face Pain*. 2006; 46 (7): 1161-71.
- Rozen T.D., Fishman R.S. Cluster Headache in the United States of America: Demographics, Clinical Characteristics, Triggers, Suicidality, and Personal Burden. *Headache*. 2011; 52: 99-113.
- Andress-Rothrock D., King W., Rothrock J. An Analysis of Migraine Triggers in a Clinic-Based Population. *Headache*. 2010; 50: 1366-70.
- Connelly M., Miller T., Bickel J. Electronic Momentary Assessment of Weather Changes as a Trigger of Headaches in Children. *Headache*. 2009; 50: 779-89.
- Holzhammer J., Wöber C. Nichtalimentäre Triggerfaktoren bei Migräne und Kopfschmerz vom Spannungstyp. *Schmerz*. 2006; 20: 226-37.
- Evans R.W., Schürks M. Alcohol and Cluster Headaches. *Headache*. 2009; 49: 126-9.
- Rozen T.D., Fishman R.S. Cluster Headache in the United States of America: Demographics, Clinical Characteristics, Triggers, Suicidality, and Personal Burden. *Headache*. 2011; 52: 99-113.
- Schoonman G.G., Evers D.J., Ballieux B.E., Geus E.J., Kloet E.R., Terwindt G.M. et al. Is stress a trigger factor for migraine? *Psychoneuroendocrinology*. 2007; 32: 532-8.

UDK 616.127-005.8-055.2
COBISS.SR-ID 222032140

ISSN 0350-2899. - God. 41, br. 1 (2016), str. 33-35.

BILATERAL PARAMEDIAN THALAMIC INFARCTIONS IN A YOUNG WOMAN WITH PATENT FORAMEN OVALE

BILATERALNI PARAMEDIJALNI TALAMIČKI INFARKTI KOD MLADE ŽENE SA PERZISTENTNIM FORAMENOM OVALE

Jelena Šekarić, Aleksandra Lučić-Prokin, Željko Živanović, Timea Kokai Zekić, Sonja Lukić, Slobodan Gvozdenović

DEPARTMENT OF NEUROLOGY, EMERGENCY CENTRE, CLINICAL CENTRE OF VOJVODINA, NOVI SAD,
ODELJENJE URGENTNE NEUROLOGIJE, URGENTNI CENTAR, KLINIČKI CENTAR VOJVODINE, NOVI SAD

Sažetak: Uvod: Bilateralni talamički infarkti su retki i obično udruženi sa tipičnom kliničkom slikom koja, pored ostalog, uključuje i neuropsihološke promene. Prikaz slučaja: Prikazan je slučaj trideset sedmogodišnje žene sa akutno nastalim diplopijama usled „skew“ devijacije, centralnom desnostranom parezom mimične muskulature, levostranom hemihipestezijom, ataksijom, sa očuvanim nivoom svesti i bez ikakvih neuropsiholoških smetnji, izuzev blagog memorijskog deficit-a. Postavljena je dijagnoza bilateralnog talamičkog infarkta uzrokovanih kardioembolizacijom preko perzistentnog foramena ovale. Zaključak: U slučajevima bilateralnog talamičkog infarkta može se prepostaviti postojanje retke anatomске varijante talamičke perfuzije poznate kao Percheronova arterija, jedinstvenog stabla koje se grana za irigaciju oba paramedijalne talamičke zone. Uzrok infarkta može biti kardioembolizacija kroz perzistentni foramen ovale, naročito kod mlađih ljudi. Naš slučaj prikazuje kombinaciju dva specifična patološka stanja – perzistentnog foramena ovale i bilateralnog talamičkog infarkta. Klinička prezentacija u ovom slučaju je atipična za bilateralni paramedijalni infarkt.

Ključne reči: bilateralni talamički infarkt, „skew“ devijacija, perzistentni foramen ovale, Percheronova arterija.

Summary: Background: Simultaneous bilateral thalamic infarctions are rare and in most cases associated with typical clinical pattern which, beside other things, include neuropsychological changes. Case report: We report a case of a 37-year-old woman with acute onset of diplopia from skew deviation, right-sided central facial nerve palsy, left hemihypesthesia, ataxia, with normal level of consciousness and without any neuropsychological disturbances except minor memory deficit. She was diagnosed with bilateral thalamic infarction due to the cardioembolisation via patent foramen ovale. Conclusion: In cases of bilateral thalamic infarction one can presume the existence of rare anatomic variant of thalamic perfusion commonly known as the artery of Percheron, single artery trunk that branches to irrigate both paramedian territories of thalamus. The cause of infarction can be cardioembolism through the patent foramen ovale, especially in young adults. Our case represents a combination of two specific pathological conditions – patent foramen ovale and bilateral thalamic infarction. Clinical presentation in this case was unusual for the bithalamic paramedian infarction.

Key words: bilateral thalamic infarction, skew deviation, patent foramen ovale, artery of Percheron

INTRODUCTION

Simultaneous bilateral thalamic infarctions are rare, representing approximately 0.6% of all ischaemic strokes [1]. The most common pattern (75%) on neuroradiological images are bilateral infarcts in the territory of paramedian artery or combined with other thalamic artery territories. Most of the patient with bilateral paramedian infarction have specific clinical

presentation with disorder of consciousness, memory dysfunctions, various types of vertical gaze palsy and psychic changes. The main cause of bilateral thalamic infarction was small artery-disease, followed by cardioembolism [1].

CASE REPORT

A 37 year-old woman, previously healthy, during regular activities on job suddenly became aware

Adresa autora: Aleksandra Lučić Prokin, Odeljenje urgente neurologije, Urgentni centar, Klinički Centar Vojvodine, Hajduk Veljkova 1-7, 21 000 Novi Sad, Srbija. E-mail: japanac09@gmail.com
Rad primljen: 05. 9. 2015. Rad prihvaćen: 08. 12. 2015. Elektronska verzija objavljena: 28. 3. 2016.

of visual disturbances, saw double pictures and was not able to see left side of the field. She was alert the whole time, but was complaining of instability, speaking problems and some kind of transient hearing problem. Ex-professional basketball player, smoker; without previous illness and other known risk factors. She strictly denied previous stroke or any similar problems. On admission she was alert, orientated, all vital signs were within normal limits, except slight hypertension. Neurological findings were skew deviation, without hemianopsia, central facial palsy on the right side with deviation of tongue to the right, left hemihypesthesia, and truncal ataxia. She had no manifest motor deficit except discrete subjective feeling of weakness of the left arm. Glasgow Coma Scale (GCS) score was 15, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score was 7, and Mini Mental Score Examination (MMSE) was 28. In the next two days she developed discrete right hemiparesis. Standard laboratory tests, prothrombin time, partial thromboplastin time, D-dimere were within normal limits. An EKG showed normal sinus rhythm.

A computed tomography (CT) with angiography (CTA) of the brain was normal. Duplex ultrasound imaging of carotid arteries revealed nonsignificant bilateral stenosis. Transcranial Doppler (TCD) of vertebrobasilar arteries showed mild hemodynamic changes in right vertebral artery. TCD of the circle of Willis was normal. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain with angiography (MRA) showed an increase in signal in the thalami bilaterally on T2 fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sequence with the signs of restricted diffusion on the left side but without restriction on the right side suggesting the bilateral thalamic infarction (Fig.1). Despite the fact that it was not seen on CTA and MRA, the existence of Percheron's artery was not excluded. MR venography of the brain excluded cerebral veins thrombosis.

TCD bubble test was positive and transesophageal echocardiography (TEE) confirmed patent foramen ovale (PFO). Ultrasound of deep veins of the legs showed no abnormalities. Further laboratory findings revealed mild hyperlipoproteinemia, decreased level of folic acid and borderline elevated homocysteine level. Genetic screening revealed that the patient is homozygous for A1298C mutation in methylenetetrahydrofolate

reductase (MTHFR) gene. Laboratory tests of vasculitic diseases were negative.

The patient continued to do extremely well while in hospital without any episodes of alteration in consciousness, with gradually recovery of symptoms. Neurological findings remained with only slight diplopia. Mood, behavior and cognition appeared intact with just minor memory deficit, MMSE 28-29. She was discharged home on clopidogrel, folic acid and simvastatin therapies 12 days after the stroke onset. She was recommended for percutaneous closure of PFO and it was performed six months after the stroke.

At a seven-month follow-up patient report there were no complaints, no visual disturbances, sensory or motor deficit. Psychological testing revealed minor memory deficit (MMSE 30).

DISCUSSION

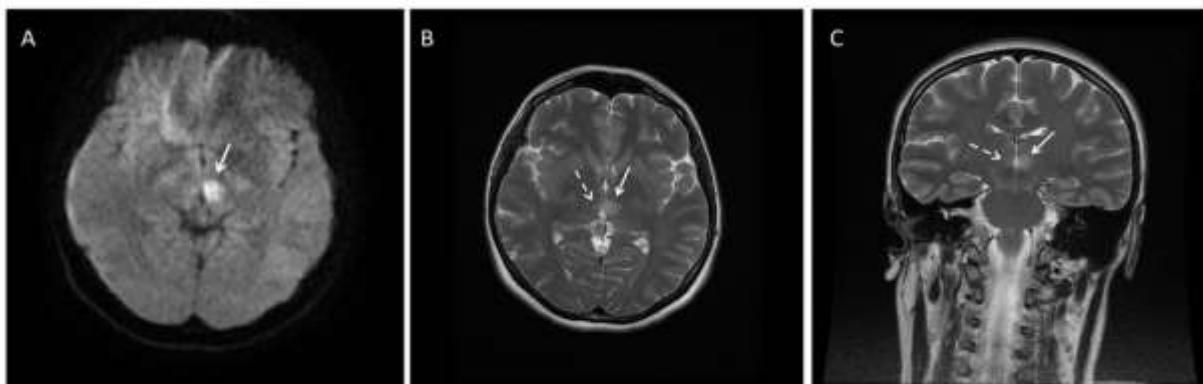
Bilateral thalamic infarctions are rare and associated with typical clinical patterns [1]. When they occur in the presence of normal brain and neck CTA, one rare anatomic variant of thalamic perfusion could be considered - commonly known as the artery of Percheron, single artery that branches from proximal segment of one of the posterior cerebral artery and irrigates both paramedian territories of thalamus [2]. Several short-numbered series and isolated case reports have been published about bilateral paramedian thalamic infarcts, but just a few of them associated with PFO [3-6].

Patent foramen ovale occurs in up to 25% of the general population [7,8]. Several studies about association of PFO with ischaemic stroke in young people were made and they emphasized the fact that paradoxical embolism through a patent foramen ovale can be a possible cause of stroke in young adults [8-10]. Lechat et al found that PFO occurs in 40% of all young patients with stroke [8]. The same group of authors also found that in the group with no identifiable cause (cryptogenic stroke) which included 43 percent of cases, the most prevalent potential source of cardioembolism was patent foramen ovale (in 54%). Similar conclusions were obtained in a study by Webster et al (PFO was found in 50% of the stroke patients younger than 40 years) [10]. Study by Pezzini et al found a significant relation between cardioembolism and paramedian infarcts in young people [10]. Our case is interesting in the context of the combination of the two specific conditions -

paradoxical embolisation and presumed artery of Percheron. Clinical presentation was not usual for paramedian thalamic infarcts, the most prominent deficit was visual disturbance due to skew deviation. There was no consciousness deficit which is common for this type of stroke, nor personality or major cognitive changes. Although MRI of the brain did not show

restriction of diffusion on both paramedian areas, regarding clinical picture that revealed bilateral neurological deficit and anamnestic data of visual disturbances at a stroke onset without previous history of the disease, we are inclined to believe that this was simultaneous bilateral thalamic infarction.

Figure 1: A) Axial diffusion weighted MRI shows restriction of diffusion on the left thalamus (white arrow). B) Axial and C) coronal T2 weighted MRI shows the bilateral paramedian thalamic infarction, bigger one on the left side (solid white arrows) and small one on the right (dash white arrows).



REFERENCES

- Kumral E, Evyapan D, Balkir K, Kutluhan S. Bilateral thalamic infarction. Clinical, etiological and MRI correlates. *Acta Neurol Scand*. 2001;103(1):35-42.
- Percheron G. Arteries of the human thalamus. II. Arteries and paramedian thalamic territory of the communicating basilar artery. *Rev Neurol (Paris)*. 1976;132(5):309-324.
- Lopez-Serna R, Gonzalez-Carmona P, Lopez-Martinez M. Bilateral thalamic stroke due to occlusion of the artery of Percheron in a patient with patent foramen ovale: a case report. *J Med Case Reports* 2009;3:7392.
- Chavez-Valencia V, Soto-Cabrera E. Acute bilateral thalamic infarcts in a young man with patent foramen ovale. *Gac Med Mex* 2010;146(1):55-58.
- Emond H, Landis T, Perren F. From amaurosis fugax to asymptomatic bithalamic infarct. *J Neurol*. 2009;256(6):1007-1008.
- Salam A, Sanmuganathan P, Pycock C. Unusual presentation of basilar artery stroke secondary to patent foramen ovale: a case report. *J Med Case Reports*. 2008;2:75.
- Sacco R.L, Adams R, Albers G, Alberts M.J, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006;37(2):577-617.
- Thaler D.E, Saver J.L. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *Curr Opin Cardiol*. 2008;23(6):537-544.
- Lechat P, Mas J.L, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczak M, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med*. 1988;318(18):1148-1152.
- Webster M.W, Chancellor A.M, Smith H.J, Swift D.L, Sharpe D.N, Bass N.M, et al. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet*. 1988;2(8601):11-12.
- Pezzini A, Del Zotto E, Archetti S, Albertini A, Gasparotti R, Magoni M, et al. Thalamic infarcts in young adults: relationship between clinical-topographic features and pathogenesis. *Eur Neurol*. 2002;47(1):30-36.

UDK 616.381-006.6
COBISS.SR-ID 222033676

ISSN 0350-2899. - God. 41, br. 1 (2016), str. 36-40.

RETROPERITONEALNI LIPOSARKOM – PRIKAZ PACIJENTA

RETROPERITONEAL LIPOSARCOMA: CASE REPORT

Vladimir Davidović, Vladimir Veselinov, Branislava Davidović

OPŠTA BOLNICA KIKINDA/ GENERAL HOSPITAL KIKINDA

Sažetak: Uvod: Liposarkom je maligni tumor porekla masnog tkiva. To je redak tumor, sa incidencijom 2-3 na milion stanovnika. Svega 20% sarkoma mekih tkiva je lokalizovano retroperitonealno, a liposarkom čini svega 15% ove lokalizacije. Češće se javlja kod muškaraca (1,43:1), najčešće između 40-70 godina. Uzrok nastanka nije poznat, mada pojedini autori ističu značaj traume. Karakteriše ga spor rast, pa je rana dijagnoza teška zbog odsustva simptomatologije. Najčešće metastazira u jetri i plućima. Petogodišnje preživljavanje iznosi 56-100% i zavisi dominanto od histološkog podtipa. Prikaz pacijenta: Muškarac, 57 godina, poslednja 2 meseca bolovi u trbuhi, povremena nadutost, neredovna stolica, slabiji apetit i gubitak na telesnoj težini oko 5kg. Poslednjih desetak dana febrilan. Leči hipertenziju unazad 5 godina. Pre 30 godina imao povredu trbuha i grudnog koša u saobraćajnoj nesreći. Palpatorno prisutna bolna tumefakcija u levom hemiabdomenu. Laboratorijske vrednosti – anemija, trombocitoza, povišena sedimentacija i C-reaktivni protein. Rendgenogram pluća i ehoskopski pregled trbuha uredni. Kolonoskopija – edematozna sluznica sigmoidnog kolona, mestimično hipertrofična, sa pseudopolipima, bez tumorskih promena. CT abdomena – tečna kolekcija u predelu sigmoidnog kolona sa zadebljalim zidom descendenterog i sigmoidnog kolona. Eksplorativna laparotomija – tumor koji zahvata peritoneum, kolon od lienalne fleksure do ulaska u malu karlicu, retroperitoneum i omentum. Uzeti isečci peritoneuma, apendices epiploike i omentuma. Konačna histopatološka dijagnoza: Dobro diferentovan liposarkom. Pacijent upućen na onkološki konzilijum koji je indikovao monohemioterapiju sa doksurubicinom u 4 ciklusa. Nakon isprimane hemioterapije, urađeni MRI abdomena i male karlice i indikovano operativno lečenje. Zaključak: Retroperitonealni liposarkom je redak tumor koji se najčešće diagnostikuje u odmakloj fazi zbog odsustva rane i specifične simptomatologije. Za konačnu dijagnozu neophodna je biopsija i histopatološki pregled. U cilju adekvatne dijagnostike i lečenja, neophodan je multidisciplinarni pristup u koji moraju biti uključeni hirurg, radiolog, gastroenterolog, kardiolog, patolog, onkolog i anesteziolog.

Ključne reči: liposarkom, retroperitoneum, multidisciplinarni pristup.

Summary: Introduction: Liposarcoma is a malignancy of adipose tissue, a rare tumour with an incidence of 2-3/10⁶. Only 20% of soft-tissue-sarcomas are localized retroperitoneally, and liposarcoma accounts for 15% of them. It occurs more frequently in men (1.43:1), aging 40-70. The cause is unknown, though some emphasize trauma. It is characterized by slow growth, thus making early diagnosis difficult (absence of symptoms). Most often it metastasizes to the liver and lungs. The five-year survival ranges from 56-100% and depends primarily on histological subtype. Case report: 57 years old male, for 2 months with symptoms of abdominal pain, occasional bloating, irregular bowel movements, decreased appetite and loss of body weight of about 5 kg; developed fever 10 days earlier. He had a history of hypertension and abdominal trauma in a car accident 30 years earlier. A painful flank mass in the left hemiabdomen was palpated. Lab findings: anaemia, thrombocytosis, increased sedimentation rate and elevated C-reactive protein. Chest X-ray and abdominal ultrasound were normal. Colonoscopy showed oedematous mucosa of the sigmoid colon, partly hypertrophic with pseudopolyps, with no tumour changes. Abdominal CT showed thickened wall of the descending and sigmoid colon with a liquid collection in the area of the latter. Exploratory laparotomy showed a tumour involving the peritoneum, from the lineal flexure of the colon to the entrance into the small pelvis, retroperitoneum and omentum. Samples of peritoneum, omentum and epiploical appendices were taken. The histopathological diagnosis was a well-differentiated liposarcoma. The patient was referred to the Oncology Consilium which indicated neoadjuvant doxorubicine in IV cycles. Following the chemotherapy, the MRI of the abdomen

Adresa autora: Vladimir Davidović, Petofi Šandora 8/11, 23300 Kikinda, Srbija.

E-mail: davidovicvladimir@yahoo.com

Rad primljen: 29.11. 2015. Rad prihvaćen: 22. 12. 2015. Elektronska verzija objavljena: 28. 3. 2016.

and small pelvis was made and surgical treatment indicated. Conclusion: Retroperitoneal liposarcoma is a rare tumour mostly diagnosed at an advanced stage due to the absence of early and specific symptoms. Final diagnosis requires biopsy and pathohistology. In order to ensure adequate diagnosis and treatment a multidisciplinary approach is required of a surgeon, radiologist, gastroenterologist, cardiologist, pathologist, oncologist and anaesthesiologist.

Key words: liposarcoma, retroperitoneum, multidisciplinary approach

UVOD

Sarkomi predstavljaju heterogenu grupu tumora koji uglavnom nastaju od ćelija embrionalnog mezoderma. Većinu čine sarkomi mekih tkiva (Soft Tissue Sarcomas – STS), ređe sarkomi kostiju (osteosarkom, hondrosarkom i retki koštani tumor poput hordoma, angiosarkoma i lejomiosarkoma kosti) i Juingov sarkom (Ewing's sarcoma) – periferni primitivni neuroektodermalni tumor koji može biti lokalizovan na kostima ili u mekim tkivima [1]. STS čine 0,7–1% svih malignih tumora u adultnoj populaciji [2]. STS obuhvataju preko 50 histoloških podtipova, od kojih su, kod odraslih, najčešći maligni fibrozni histiocitom (28%), liposarkom (15%), lejomiosarkom (12%), sinovijalni sarkom (10%) i maligni tumor omotača perifernog nerva (6%) [1].

Liposarkom je maligni tumor porekla masnog tkiva. To je redak tumor, sa incidencijom od 2–3 na 1.000.000 stanovnika [3]. Svega 20% sarkoma mekih tkiva je lokalizованo retroperitonealno, a liposarkom čini svega 15% ove lokalizacije [4, 5]. Češće se javlja kod muškaraca (1,43 : 1), najčešće između 40–70 godina [6]. Uzrok nastanka nije poznat, mada pojedini autori ističu značaj traume. Karakteriše ga spor rast, pa je rana dijagnoza teška zbog odsustva simptomatologije [3]. Najčešće metastazira u jetri i plućima [1]. Lečenje je multidisciplinarno (hirurgija, radioterapija i hemoterapija), mada kompletarna hirurška resekcija predstavlja najefikasniji tretman i metodu izbora [1, 7]. Petogodišnje preživljavanje iznosi 56–100% i zavisi dominanto od histološkog podtipa (dobro diferentovan, nediferentovan, mikroidni, pleomorfni i liposarkom okruglih ćelija). Dobro diferentovani i mikroidni tip imaju dobru prognozu, retko metastaziraju, dok nediferentovani, pleomorfni i liposarkom okruglih ćelija recidiviraju i veoma brzo daju metastaze [1, 8].

PRIKAZ PACIJENTA

Osoba muškog pola, starosti 57 godina, primljena je na hirurško odeljenje zbog bolova u trbuhi, povišene telesne temperature,

neredovne stolice i otežanog crevnog pražnjenja, nadutosti trbuha, slabijeg apetita i gubitka na telesnoj težini od oko 5kg. Tegobe prisutne poslednja 2 meseca. Od komorbiditeta prisutna hipertenzija, koja je korigovana lekovima (ramipril 5mg i amlodipin 5mg dnevno). Pre 30 godina imao povredu trbuha i grudnog koša u saobraćajnoj nesreći. Alergičan na penicilin. Pri pregledu se palpira bolna tumefakcija u levom hemiabdomenu. U laboratorijskim vrednostima na prijemu registrovane anemija, trombocitoza, povišene vrednosti sedimentacije i C-reaktivnog proteina (tabela 1).

Rendgenogram pluća i ehoskopski pregled trbuha uredni. Kolonoskopski uočena edematozna sluznica sigmoidnog kolona, mestimično hipertrofična sa pseudopolipima, bez tumorskih promena. Na CT-u abdomena descendantni kolon u proksimalnoj trećini debljeg zida, dok je u distalne dve trećine, kao i sigmoidni deo kolona značajno cirkularno zadebljalog, edematoznog zida, nedefinisanih hastracija. Vidi se nepravilno zadebljanje peritoneuma, uz prednji trbušni zid, levo, uz nemogućnost jasne delineacije crevnih vijuga, dela sigme, od zadebljanja prednjeg trbušnog zida (ima se utisak adherencije na načinjenim skenovima) i uz povišen denzitet mezenterijalnog masnog tkiva u levom hemiabdomenu i maloj kalici, i grube trakaste infiltrate. m. iliacus levo lošije definisanih kontura u odnosu na kontralateralni. Suspektna laminarna količina tečnosti oko sigmoidnog kolona. Manja laminarna količina tečnosti parakolično i subsplenično (slika 1).

Eksplorativnom laparotomijom uočen tumor koji zahvata peritoneum, kolon od lienalne fleksure do ulaska u malu karlicu, retroperitoneum i omentum. Uzeti isečci peritoneuma, apendices epiploike i omentuma. Histopatološkim pregledom u fragmentima masnog tkiva prisutne tumorske ćelije tipa lipoblasta, okruglastih i ovalnih ćelija, centralno postavljenih hiperhromnih, nejednakih jedara, sa svetлом vakuolizovanom citoplazmom (označeno crnom strelicom na slici 2B); prisutne ćelije tipa „pečatnog prstena” i masne ćelije sitno

granulirane citoplazme izgleda čelija mrkog masnog tkiva (slika 2). Konačna histopatološka

dijagnoza je glasila: Dobro diferentovan liposarkom.

Tabela 1. Laboratorijske vrednosti.

Table 1. Laboratory parameters

Test	Rezultat	Opseg normale	Jedinica mere
Leukociti	8,6	4,0-10,0	$10^9/\mu\text{L}$
Eritrociti	4,2	4,5-5,9	$10^{12}/\mu\text{L}$
Hemoglobin	126	140-180	g/L
Hematokrit	38	42-52	%
Trombociti	429	140-400	$10^9/\text{L}$
Glukoza	5,36	4,1-6,4	mmol/L
Urea	4,2	3,0-9,2	mmol/L
Kreatinin	61	64-111	mmol/L
Bilirubin (ukupni)	11,4	3,4-20,5	umol/L
AST (GOT)	25	5-34	IU/L
ALT (GPT)	45	0-40	IU/L
Kalijum	4,6	3,5-5,1	mmol/L
Natrijum	141	136-145	mmol/L
Hloridi	101	98-107	mmol/L
CRP	141	< 5	mg/L
Sedimentacija	115	2-10	mm/h

Slika 1. Prikaz tumora na CT-u (transverzalni izgled tumora).

Figure 1. Tumour on CT (transverse appearance of the tumour)

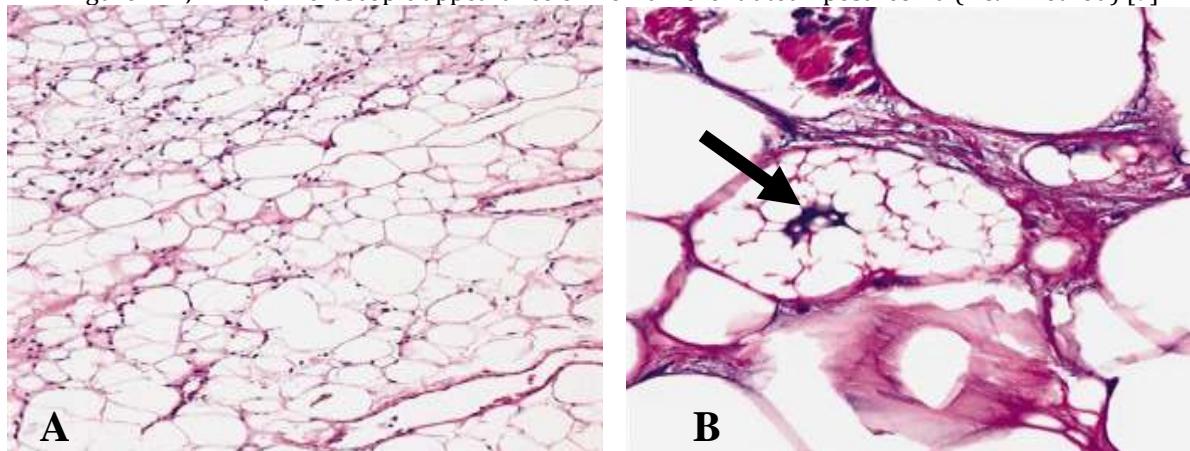


Pacijent je upućen na onkološki konzilijum Instituta za onkologiju Vojvodine u Sremskoj Kamenici koji je indikovao monohemoterapiju sa dokсорубицином у дози од $75\text{mg}/\text{m}^2$, u виду 4 циклуса са, разамаком од 3 недеље између циклуса, а након pregleda кардиолога и ехокardiografije. Закључак ехокardiografije: Дijastolna disfunkcija leve коморе; EF проценjена на око 65%. Након испримане хемотерапије, урађени MRI

abdomena и male karlice на којима је описана масивна tumefakcija porekla masnog tkiva, која се спушта низ леви м. iliopsoas у малу карличу; infiltracija uokviruje descendantni i sigmoidni kolon и показује intraluminalni probој у sigmoidni kolon; дебљина зида sigmoidног колона око 10mm у дужини сегмента од око 8cm; нема фокалних лезија у jetrinом parenhimу, нити увећаних retroperitonealnih limfnih nodusa (slike 3A и 3B).

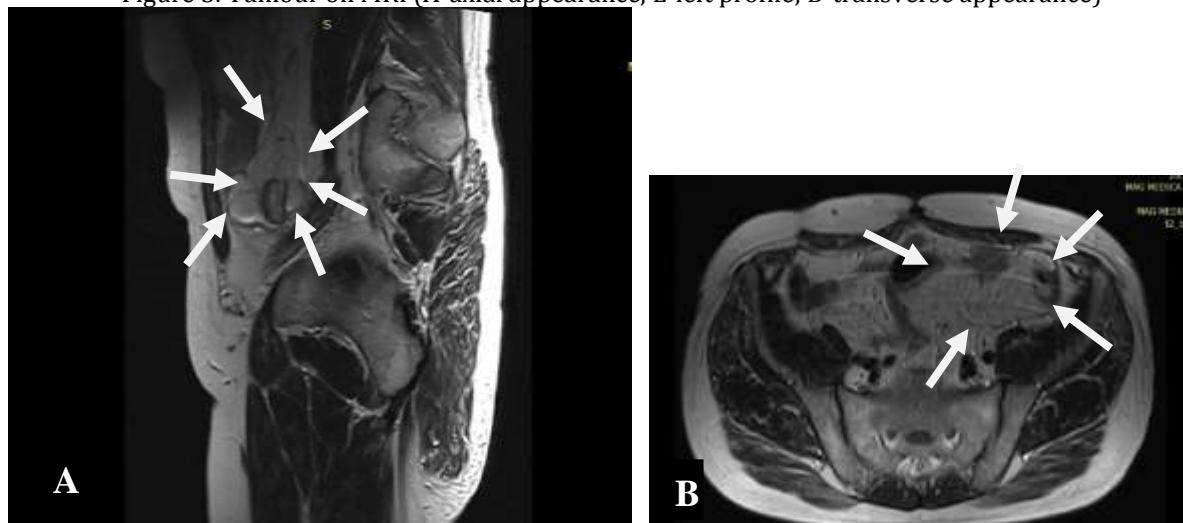
Slika 2. A, B – Mikroskopski izgled dobro diferentovanog liposarkoma (H&E metod) [9].

Figure 2. A,B - The microscopic appearance of well-differentiated liposarcoma (H&E method) [9]



Slika 3. Prikaz tumora na MRI (A – aksijalni prikaz, L – profil; B – transverzalni prikaz).

Figure 3. Tumour on MRI (A-axial appearance, L-left profile; B-transverse appearance)



Pacijent potom ponovo prikazan na spomenutom onkološkom konzilijumu koji je indikovao operativno lečenje. Pacijent je nakon adekvatne preoperativne pripreme operisan u opštoj anesteziji na Institutu za onkologiju Vojvodine u Sremskoj Kamenici. Urađena je središnja relaparotomija, biopsija tipa *ex tempore* (No III), resekcija rektosigme po Hartmannu, sa eksicijom tumora mezoa uz drenažu Duglasovog špaga.

DISKUSIJA

Liposarkomi najčešće nastaju *de novo*, dok se veoma retko razvijaju iz postojećih lipoma. Najčešće su lokalizovani na ekstremitetima i retroperitoneumu (12–40%), ređe u predelu glave i vrata. Češće se razvija u

dubljim tkivima nego u submukoznom ili subkutanom masnom tkivu [10]. Retroperitonealni liposarkom je redak tumor, sa incidencijom od oko 2,5 na milion stanovnika [3]. Postoje 5 histoloških podtipova liposarkoma: dobro diferentovan, nediferentovan, mikroidni, pleomorfni i liposarkom okruglih ćelija [11]. Veliki volumen intraabdominalnog prostora omogućava da se liposarkom uvećava postepeno, tako da većina bolesnika nema nikakve simptome sve dok tumor ne naraste toliko da počne da vrši pritisak na okolne organe, uzrokujući bol i poremećaj funkcije tih organa, pa se rana dijagnoza retko postavlja. Kada se pojave klinički simptomi, retroperitonealni liposarkom je najčešće veliki i zahvata okolne organe [3]. Dijagnoza se

postavlja na osnovu anamneze, kliničkog pregleda, ultrazvučnog pregleda, CT-a, MRI-a, biopsije i histopatološke analize. Uopšteno, liposarkom okruglih ćelija, pleomorfni i nediferentovani liposarkom su visokog stepena maligniteta, za razliku od dobro diferentovanog i miksoidnog liposarkoma, koji su niskog stepena maligniteta. Dobro diferentovan liposarkom može recidivirati lokalno, ali mu je metastatski potencijal nizak. Pleomorfni liposarkom odlikuje visok metastatski potencijal, pa je stopa preživljavanja znatno niža kod ovog podtipa [3]. Metod izbora u lečenju retroperitonealnog liposarkoma je hirurška resekcija tumora, a negativna margina (R0) značajno produžava preživljavanje, te, ako je neophodno, treba uraditi i eksiciju okolnih zahvaćenih organa. Uprkos ovako radikalnoj i kompletnoj operaciji, kod mnogih pacijenata se vremenom javljuju recidivi [7]. Dobro diferentovan retroperitonealni liposarkom tretiran hirurgijom i adjuvantnom radioterapijom daje nisku stopu recidiva od oko 10% [11]. Petogodišnja stopa preživljavanja kod dobro diferentovanog liposarkoma iznosi 83%, dok kod nediferentovanog liposarkoma iznosi 20% [12].

ZAKLJUČAK

Retroperitonealni liposarkom je redak tumor koji se najčešće dijagnostikuje u odmakloj fazi bolesti zbog odsustva rane i specifične simptomatologije. Za konačnu dijagnozu neophodna je biopsija i histopatološki pregled. U cilju adekvatne dijagnostike i lečenja, neophodan je multidisciplinarni pristup u koji moraju biti uključeni hirurg, radiolog, gastroenterolog, kardiolog, patolog, onkolog i anesteziolog.

LITERATURA

1. Brunicardi F.C, et al. Schwartz's Principles of Surgery. Tenth edition. Mc Graw Hill Education; 2015.
2. Pisani M, Al-Buheissi S, Whittlestone T. Retroperitoneal liposarcomas: a representative literature review occasioned by a rare case of late relapse abdominal liposarcoma. *Urologia*. In press 2015; doi: 10.5301/uro.5000142.
3. Zhang W.D, Liu D.R, Que R.S, Zhou C.B, Zhan C.N, Zhao J.G, et al. Management of retroperitoneal liposarcoma: A case report and review of the literature. *Oncol Lett*. 2015; 10 (1): 405–9.
4. Frank R.M, Velasco J.M. Surgical management of incidental renal tumor during excision of retroperitoneal liposarcoma and osteogenic sarcoma. *Am Surg*. 2013; 79: E88–90.
5. Goertz R.S, Lenfers B.H, Goertz G.H. Huge liposarcoma of the left retroperitoneum. *Am J Surg*. 2009; 197: e59–60.
6. Huo D, Liu L, Tang Y. Giant retroperitoneal liposarcoma during pregnancy: a case report. *World J Surg Oncol*. 2015; 13: 145.
7. Ikeguchi M, Urushibara S, Shimoda R, Saito H, Wakatsuki T. Surgical treatment of retroperitoneal liposarcoma. *Yonago Acta Med*. 2014; 57 (4): 129–32.
8. Wikipedia, The Free Encyclopedia. Liposarcoma [internet]. [updated 2015. Oct 31; cited 2015. Nov 15]. Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/Liposarcoma>
9. PathologyOutlines.com. Soft Tissue Tumors; Adipose tissue; Atypical lipomatous tumor / well differentiated liposarcoma [internet] [updated 2012. Nov 12; cited 2015 Nov 15]. Available from: http://www.pathologyoutlines.com/topic/softtissuewdl_iposarcoma.html
10. Togale M, Neeli S.I, More M. Surgical and radiational outcome in a giant retroperitoneal liposarcoma. *International Journal of Scientific and Research Publications*. 2013; 3 (10): 1–2.
11. Singer S, Antonescu C.R, Riedel E, Brennan M.F. Histologic subtype and margin of resection predict pattern of recurrence and survival for retroperitoneal liposarcoma. *Ann Surg*. 2003; 238: 358–71.
12. Nijhuis P.H, Sars P.R, Plaat B.E, Molenaar W.M, Sluiter W.J, Hoekstra H.J. Clinico pathological data and prognostic factors in completely resected AJCC stage I-II liposarcomas. *Ann Surg Oncol*. 2000; 7: 535–43.

UDK 616.15-78-055.26
COBISS.SR-ID 222036492

0350-2899. - God. 41, br. 1 (2016), str. 41-54.

PLAZMAFEREZA: OSNOVNI PRINCIPI I KLINIČKI ZNAČAJ U TRUDNOĆI

PLASMAPHERESIS: BASIC PRINCIPLES AND CLINICAL SIGNIFICANCE IN PREGNANCY

Dejan Petrović (1), Biserka Tirmenštajn Janković (2), Milenko Živanović (2), Aleksandar Petrović Nikolić (3), Aleksandra Nikolić (4), Predrag Đurđević (5), Mirjana Varjačić (6), Mileta Poskurica (1)

(1) KLINIKA ZA UROLOGIJU, NEFROLOGIJU I HEMODIJALIZU, KLINIČKI CENTAR „KRAGUJEVAC”, KRAGUJEVAC, (2) ODELJENJE NEFROLOGIJE I HEMODIJALIZE, ZDRAVSTVENI CENTAR „ZAJEČAR”, ZAJEČAR, (3) FARMACEUTSKI FAKULTET, UNIVERZITET PRIVREDNA AKADEMIIA U NOVOM SADU, NOVI SAD, (4) KLINIKA ZA ALERGOLOGIJU I KLINIČKU IMUNOLOGIJU, KLINIČKI CENTAR „KRAGUJEVAC”, KRAGUJEVAC, (5) KLINIKA ZA HEMATOLOGIJU, KLINIČKI CENTAR „KRAGUJEVAC”, KRAGUJEVAC, (6) KLINIKA ZA GINEKOLOGIJU I AKUŠERSTVO, KLINIČKI CENTAR „KRAGUJEVAC”, KRAGUJEVAC

Sažetak: Plazmafereza je terapijski postupak izdvajanja plazme pomoću selektivno propustljive membrane. Ovim postupkom se iz krvi bolesnika odstranjuju autoantitela, imunski kompleksi, krioglobulini i slobodni laki lanci monoklonskih imunoglobulina. Za supstituciju izdvojene plazme koristi se 5% rastvora albumina i sveža smrznuta plazma. Volumen izdvojene plazme zavisi od kliničkog stanja bolesnika (najmanje se menja jedan volumen plazme), a učestalost plazmafereze od stepena težine bolesti. Plazmafereza je bezbedna u trudnoći. Glavne indikacije za plazmaferezu u trudnoći su katastrofični antifosfolipidni sindrom (antifosfolipidna antitela), trombotična trombocitopenijska purpura (anti-ADAMTS13 antitela), atipični hemolitičko-uremički sindrom (anti-CFH antitela), HELLP sindrom i *de novo* brzoprogresivni glomerulonefritis (anti-GBM antitela). Odstranjivanjem autoantitela iz cirkulacije trudnica prekida se lanac patogeneze, sprečava dalja progresija bolesti, popravlja se ishod majke i fetusa. Komplikacije plazmafereze se retko javljaju i povezane su sa vaskularnim pristupom (centralni venski kateter), alergijskim reakcijama (sveže smrznuta plazma), razvojem „deplecione koagulopatije” i hipokalcemijom. Pojačana saradnja ginekologa, neonatologa, hematologa i nefrologa u značajnoj meri može popraviti ishod visokorizičnih trudnoća.

Ključne reči: trudnoća, plazmafereza, aHUS, TTP, HELLP sindrom.

Summary: Plasmapheresis is a therapeutic process of separating the plasma by means of selectively permeable membranes. This procedure enables the removal of autoantibodies, immune complexes, cryoglobulins and free light chains of monoclonal immunoglobulin from the patient's blood. 5% albumin solution and fresh frozen plasma are used for substitution of separated plasma. The volume of separated plasma depends on the clinical condition of the patient (at least one plasma volume is changed) and the frequency of plasmapheresis on the severity of the disease. Plasmapheresis is safe in pregnancy. The main indications for plasmapheresis in pregnancy are catastrophic antiphospholipid syndrome (antiphospholipid antibodies), thrombotic thrombocytopenic purpura (anti-ADAMTS13 antibodies), atypical hemolytic uremic syndrome (anti-CFH antibodies), HELLP syndrome, and *de novo* rapidly progressive glomerulonephritis (anti-GBM antibody). The removal of autoantibodies from the circulation of pregnant women interrupts the chain of pathogenesis, prevents further progression of the disease and improves the outcome of the mother and the fetus. Complications of plasmapheresis occur rarely and are associated with vascular access (central venous catheter), allergic reactions (fresh frozen plasma), the development of "deplecione coagulopathy" and hypocalcemia. Closer cooperation among the gynaecologist, neonatologist, haematologist and nephrologist can significantly improve the outcome of high-risk pregnancies.

Key words: pregnancy, plasmapheresis, aHUS, TTP, HELLP syndrome

Adresa autora: Dejan Petrović, Klinika za urologiju, nefrologiju i dijalizu, KC Kragujevac, Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac, Srbija. E-mail: dejanpetrovic68@sbb.rs

Rad primljen: 08. 01. 2016. Rad prihvaćen: 15. 01. 2016. Elektronska verzija objavljena: 28. 3. 2016.

UVOD

Plazmafereza je terapijski postupak izdvajanja plazme pomoću selektivno propustljive membrane ili procesom centrifugiranja, pri čemu se izdvojena plazma nadoknađuje rastvorima za supsticiju (5% rastvora albumina, sveža smrznuta plazma) [1-5]. Ovim postupkom se iz krvi bolesnika odstranjuju autoantitela, imunski kompleksi, krioglobulini, monoklonski laci lanci imunoglobulina i prozapaljenjski medijatori, u cilju smanjenja oštećenja organa (prekidanja lanca patogeneze) i sprečavanja napredovanja patoloških procesa [1-5].

Osnovne preporuke za propisivanje plazmafereze

Tretman plazmafereze zahteva stabilan i funkcionalan vaskularni pristup, koji treba da obezbedi konstantan protok krvi 50–100ml/min [6]. Izbor vaskularnog pristupa zavisi od trajanja procedure plazmafereze: periferna vena, centralni venski kateter, tunelizacija centralnog venskog katetera, arterio-venska fistula [6]. Za plazmaferezu u bolestima bubrega uglavnom se koristi centralni venski kateter, koji se plasira u unutrašnju jugularnu venu, venu subklaviju ili femoralnu venu. Centralni venski kateter obezbeđuje protok krvi od 100 do 150ml/min, a transmembranski pritisak (TMP) je manji od 50mmHg (radi izbegavanja hemolize). Stepen odstranjivanja plazme iznosi 30 do 50ml/min, tako da je prosečno vreme potrebno da se obavi jedna seansa plazmafereze manje od 2h [3, 4]. Za antikoagulaciju se koristi citrat ili nefrakcionisani heparin (standardna heparinizacija) [7]. Za većinu bolesnika, inicijalna udarna doza iznosi 50U/kg, a nastavlja se sa 1000U/h. Za procenu statusa koagulacije koristi se ACT – activated clotting time (normalna vrednost iznosi 145 sekundi), čija ciljna vrednost treba da iznosi 180–220 sekundi (1,5–2,0 puta iznad normalne vrednosti). Ukoliko je ACT<180 sekundi, dozu heparina povećati za 500U/h, a ako je ACT>240 sekundi, prekinuti sa primenom heparina [3, 4, 7].

Efikasnost plazmafereze

Efikasnost plazmafereze zavisi od zapremine plazme koja se zamjenjuje, volumena distribucije pojedinih supstancija, kao i od stepena njihovog vezivanja za proteine plazme. Zapremina plazme može da se izračuna uz pomoć odgovarajućih formula: volumen plazme

= 0,065 x telesna masa (kg) x 1 – hematokrit, ili volumen plazme = (1-Hct) x (b x cW), gde su b i c faktori korekcije (b=1530 i c=41 za muškarce; b=864, c=47,2 za žene), a W je suva telesna masa (kg) [1-5]. Volumen plazme za zamenu obično iznosi 35–40ml/kg telesne mase, a u pojedinim bolestima i do 60ml/kg telesne mase [1-5]. Zapremina plazme koja se menja zavisi od kliničkog stanja bolesnika, a ukupan broj i učestalost plazmafereza zavisi od težine bolesti. Uglavnom se u toku jedne pojedinačne plazmafereze menja 1,0–1,5 volumen plazme (2800–4200ml) [1-5]. Plazmaferezom se najbolje odstranjuju supstancije koje se u visokom procentu nalaze u intravaskularnom odeljku, a to su supstancije koje imaju mali volumen distribucije ($V_d < 0,2 \text{ l/kg}$) i visok stepen vezivanja za proteine plazme (>80%) [1-5]. Najveće smanjenje koncentracije supstancija u plazmi se postiže u toku prve seanse plazmafereze (63%). Svaka naredna plazmafereza je manje efikasna u odstranjivanju supstancija iz krvi (druga PE 25%, treća PE 9%) [1-5]. Plazmafereza se preporučuje svaki drugi dan radi prelaska supstancija iz ekstravaskularnog u intravaskularni odeljak (u toku 24h do 36h koncentracija makromolekula u intravaskularnom prostoru se poveća za 35%) [1-5].

Supsticija plazme

Supsticija plazme se vrši sa 5% rastvora albumina ili svežom smrznutom plazmom, a moguća je i njihova kombinacija (5% rastvora albumina + sveža smrznuta plazma – SSP). U bolestima bubrega (Goodpastureov sindrom, renalni ANCA pozitivni vaskulitisi, membrano-proliferativni glomerulonefritis tip 1), uglavnom se za supsticiju plazme koristi 5% rastvora albumina, a svežu smrznutu plazmu zahtevaju trombotična trombocitopenijska purpura (TTP), atipični hemolitičko-uremijski sindrom (aHUS), katastrofični antifosfolipidni sindrom (CAPS), brzoprogresivni glomerulonefritis sa difuznom alveolarnom hemoragijom (Diffuse Alveolar Hemorrhage – DAH) i membranoproliferativni glomerulonefritis tip 2 (MPGN tip 2) [4, 5].

Prednosti supsticije sa 5% rastvora albumina su: retka alergijska reakcija, nemogućnost širenja transmisivnih bolesti, a glavni nedostatak je smanjenje koncentracije faktora koagulacije, „depleciona koagulopatija” i povećan rizik od krvarenja [1-5]. Posle

pojedinačne plazmafereze protrombinsko vreme (PT) se produži za 30%, a aktivisano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT) dvostruko. Višestruki uzastopni/svakodnevni tretmani produžavaju PT/aPTT i povećavaju rizik od krvarenja. U cilju smanjenja rizika od krvarenja, potrebno je kod bolesnika posle plazmafereze primeniti svežu smrznutu plazmu. Pored smanjenja faktora koagulacije, kod bolesnika kod kojih se u toku plazmafereze supstitucija vrši sa 5% rastvora albumina, smanjuje se i koncentracija normalnih imunoglobulina i povećava sklonost ka infekciji. Izmenom jednog volumena plazme (2800ml plazme) koncentracija imunoglobulina u serumu se smanji za 60%, a višestruki svakodnevni tretmani zahtevaju primenu i. v. infuzije imunoglobulina – IVIG (100–400mg/kg) [1–5]. Glavni nedostaci supstitucije plazme svežom smrznutom plazmom su: alergijske i anafilaktoidne reakcije (blokatore konvertaze angiotenzina 1 ne treba primenjivati zbog blokiranja metabolizma kinina), toksičnost citrata (SSP sadrži 14% citrata, koji dovodi do hipokalcemije i metaboličke alkaloze) i rizik od prenošenja virusa [1–5]. Glavna prednost sveže smrznute plazme je ta što sadrži faktore koagulacije, metaloproteazu ADAMTS13, faktor H, imunoglobuline i što smanjuje rizik od krvarenja kod rizičnih bolesnika [1–5]. U specifične indikacije za primenu sveže smrznute plazme za supstituciju odstranjene plazme spadaju: TTP/aHUS, rizik od „deplecione koagulopatije” i koncentracija fibrinogena u serumu <1,25g/l [4, 5].

INDIKACIJE ZA PLAZMAFEREZU U TRUDNOĆI: KLINIČKI ZNAČAJ

Glavne indikacije za plazmaferezu u trudnoći su katastrofični antifosfolipidni sindrom, trombotična trombocitopenijska purpura, atipični hemolitičko-uremijski sindrom, HELLP sindrom i *de novo* brzoprogresivni glomerulonefritis [8–14].

Antifosfolipidni sindrom

Antifosfolipidni sindrom (Antiphospholipid Syndrome – APS) je klinički sindrom koji se odlikuje arterijskim i/ili venskim trombozama i/ili spontanim pobačajima koji se ponavljaju. U laboratorijskim analizama su značajno povišena antifosfolipidna antitela, dva puta u vremenskom periodu od 12 nedelja [15]. Dijagnoza antifosfolipidnog sindroma se

postavlja na osnovu kliničkih i laboratorijskih parametara. U kliničke parametre spadaju: vaskularna tromboza koja zahvata 3 ili više arterija, vena ili malih krvnih sudova, 3 ili više neobjašnjenih, uzastopnih spontanih pobačaja pre desete nedelje, 1 ili više spontanih pobačaja u kasnoj trudnoći (posle 10 nedelje gestacije) i 1 ili više prevremenih porođaja morfološki zdravog neonata, pre ili u 34. nedelji gestacije (zbog preeklampsije, eklampsije ili insuficijencije placente). Laboratorijski parametri uključuju: lupus antikoagulans, pozitivan najmanje dva puta za poslednjih 12 nedelja tokom odvojenih merenja, povećanu koncentraciju anti-kardiolipinskih antitela klase IgG i/ili IgM (aCL IgG ili IgM>40GPL/ml) najmanje dva puta za poslednjih 12 nedelja tokom odvojenih merenja i povećanu koncentraciju anti-β2-glikoprotein-I antitela klase IgG ili IgM koja je prisutna najmanje dva puta za poslednjih 12 nedelja tokom odvojenih merenja (anti-β2GPI-antitela IgG ili IgM>40GPL/ml). Antifosfolipidni sindrom se dijagnostikuje ukoliko je prisutan najmanje jedan klinički i najmanje jedan laboratorijski parametar [15].

U zavisnosti od etiologije, antifosfolipidni sindrom može biti primaran i sekundaran. Sekundarni antifosfolipidni sindrom je udružen sa autoimunskim bolestima (sistemska eritemski lupus, sistemska skleroza, dermatomiozitis, primarni Sjögrenov sindrom, M. Behcet, mešovita bolest vezivnog tkiva i dr), hematološkim bolestima (limfoproliferativne bolesti, mijeloproliferativne bolesti), infektivnim bolestima (virusne infekcije, bakterijske infekcije) i neurološkim bolestima (multiplex sclerosis, myasthenia gravis) [15].

Antifosfolipidni sindrom se može ispoljiti čitavom lepezom različitih kliničkih manifestacija, u zavisnosti od zahvaćenosti organa: akutni koronarni sindrom, bolest srčanih zalistaka (Libman-Sacksov endokarditis), trombocitopenija, hemolitičko-uremijski sindrom, trombotična trombocitopenijska purpura, cerebrovaskularni inzult, akutna embolija pluća, akutni respiratorni distres sindrom, akutno oštećenje bubrega. Trudnoća i puerperijum kod žena sa antifosfolipidnim sindromom mogu biti praćeni razvojem komplikacija, kao što su: pobačaj, usporen intrauterini rast fetusa, arterijska hipertenzija (Pregnancy Induced Hypertension –

PIH) i HELLP sindrom (Hemolysis Elevated Liver Enzymes Low Platelets – HELLP) [15].

Katastrofični antifosfolipidni sindrom (Asherson's syndrome) se odlikuje visokim titrom antifosfolipidnih antitela i razvojem okluzija malih krvnih sudova, koje u kratkom vremenskom periodu uzrokuju insuficijenciju više sistema organa, shema 1 [15–22]. Različitost kliničkog ispoljavanja dovila je do razvoja konsenzus kriterijuma za definiciju i klasifikaciju CAPS-a (Catastrophic Antiphospholipid Syndrome – CAPS). Dijagnoza CAPS-a se postavlja ukoliko su prisutna sva četiri kriterijuma: podaci za zahvaćenost tri ili više sistema organa, razvoj kliničkih manifestacija istovremeno ili u vremenskom periodu manjem od jedne nedelje, patohistološki dokaz okluzije malih krvnih sudova u najmanje jednom organu, pozitivna antifosfolipidna antitela u najmanje dva pojedinačna slučajna uzorka u toku najmanje 6 nedelja (lupus antikoagulans, anti-kardiolipinska antitiela, anti-β2GPI-antitiela) [15–22]. U faktore koji podstiču razvoj CAPS-a spadaju: infekcija, hirurška intervencija, trauma, prekid antikoagulantne terapije i trudnoća [15–22]. Katastrofični antifosfolipidni sindrom u trudnoći se može ispoljiti kao HELLP sindrom, tromboza placente, trombotična mikroangiopatija i tromboza pelvične vene [15–22]. Diferencijalno dijagnostički treba misliti na mogućnost postojanja i drugih kliničkih stanja u kojima dolazi do stvaranja ugrušaka krvi u malim krvnim sudovima, kao što su: trombotična trombocitopenijska purpura (aktivnost ADAMTS13), atipični hemolitičko-uremijski sindrom (anti-CFH antitela), HELLP sindrom, sepsa povezana sa diseminovanom intravaskularnom koagulopatijom (smanjena koncentracija fibrinogena, prođuđeno protrombinsko (PT) i aktivisano parcijalno tromboplastinsko vreme [aPTT]) i trombocitopenija izazvana heparinom (antitela na kompleks heparin-trombocitni faktor 4 [anti-HPF4 antitela]) [15–22].

Lečenje antifosfolipidnog sindroma sastoji se u profilaksi i primeni aktivnog lečenja. Cilj profilakse je da se spreči novi neželjeni klinički događaj (novi ugrušak krvi ili spontani pobačaj). Profilaksa se sastoji u otklanjanju drugih faktora rizika, kao što su pušenje cigareta, visok krvni pritisak, hiperlipidemija, primena oralnih kontraceptiva. Primenuju se male doza aspirina (100mg/dan) ili klopidiogrel, kod bolesnika osetljivih na aspirin. Rutinska

primena antikoagulantne terapije se sprovodi u stanjima u kojima postoji povećan rizik od nastanka krvnog ugruška: dehidratacija, hirurška intervencija, malignitet, smanjena pokretljivost (imobilizacija) bolesnika, trudnoća [15–22]. Kod trudnica sa antifosfolipidnim sindromom za profilasu stvaranja krvnog ugruška, primenjuju se male doze aspirina (100mg/dan) i heparin male molekulske mase (enoxaparin) u dozi od 20mg/dan (mala profilaktička doza), 40mg/dan (srednja profilaktička doza) i 1mg/kg/dan (visoka profilaktička doza) [17–22]. Primena enoxaparina zahteva monitoring aktivnosti anti-Xa faktora [17–22].

Profilaksa katastrofičnog antifosfolipidnog sindroma zahteva energično lečenje svake infekcije odgovarajućim antibioticima. Bolesnici sa antifosfolipidnim sindromom koji zahtevaju hiruršku intervenciju, treba da primaju heparin male molekulske mase. Specifično lečenje se sastoji u primeni heparina male molekulske mase (enoxaparin 1,0mg/kg/dva puta na dan, uz monitoring aktivnosti anti-Xa faktora) (lekovi prve linije). Pored antikoagulantne terapije, primenjuju se pulsne doze kortikosteroida (metilprednisolon 1000mg/dan, i. v. inf, u toku tri uzastopna dana (lekovi druge linije). Kod najtežih bolesnika, pored kortikosteroida, primenjuje se i plazmafereza u toku 4–5 dana. Plazmaferezom se odstranjuje 2–3 litra plazme, a za supstituciju se koristi sveže smrznuta plazma [15–22]. Heparin male molekulske mase, pulsne doze kortikosteroida i plazmafereza se primenjuju i kod trudnica sa katastrofičnim antifosfolipidnim sindromom [17–22]. Kod bolesnika kod kojih nema odgovarajućeg odgovora na primjenjenu terapiju (rezistencija na heparin se definiše kao odsustvo odgovora nakon primene heparina u dozi >25IU/kg/h), u lečenju se koriste lekovi treće linije (imunosupresivni lekovi: azatioprin [bezbedna primena u trudnoći], rituksimab, ciklofosfamid) [15–22].

HELLP sindrom

HELLP sindrom (Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelet count Syndrome – HELLP) je ozbiljna komplikacija trudnoće, težak oblik preeklampsije koji se odlikuje smanjenim brojem trombocita, mikroangiopatskom hemoliznom anemijom (razgradnja eritrocita), povećanom koncentracijom enzima jetre i akutnim

oštećenjem bubrega [23]. Ovaj sindrom se javlja kod 0,5–0,9% svih trudnoća, i kod 10–20% trudnica sa teškom preeklampsijom. Kod 70% trudnica, HELLP sindrom se razvija pre porođaja, uglavnom između 27. i 37. nedelje gestacije, a kod preostalog broja trudnica javlja se unutar 48h nakon porođaja [23].

Za dijagnostikovanje HELLP sindroma od značaja je mikroangiopatska hemolizna anemija (Microangiopathic Haemolytic Anaemia – MAHA). Razgradnja eritrocita nastaje zbog njihovog prolaska kroz suženja nastala oštećenjem endotela i taloženjem fibrina na njegovoj površini u malim krvnim sudovima različitih organa (glomerulska endotelioza). Na razgradnju eritrocita ukazuju: nalaz eritrocita izmenjenog oblika u perifernoj krvi (schizocytes/burr cells), povećan broj retikulocita, smanjena koncentracija haptoglobina ($<1,0\text{g/l}$), povećana koncentracija laktat dehidrogenaze u serumu ($\text{LDH}>600\text{U/l}$), kao i koncentracija ukupnog bilirubina ($\geq20,5\mu\text{mol/l}$) [23]. Povećan nivo enzima jetre (asparat aminotransferaza – $\text{AST}\geq70\text{U/l}$ i alanin aminotransferaza – $\text{ALT}\geq70\text{ U/l}$) nastaje zbog oštećenja jetre, a broj trombocita je smanjen, kao posledica povećanog stvaranja ugrušaka krvi u malim krvnim sudovima organa [23]. Prema TCS (Tennessee Classification System), klasifikacionom sistemu, dijagnostički kriterijumi za HELLP sindrom su: hemoliza sa povećanom koncentracijom laktat dehidrogenaze ($\text{LDH}>600\text{U/l}$), povećana koncentracija AST ($\geq70\text{U/l}$) i broj trombocita $<100\times10^9/\text{l}$, tabela 1 [23].

HELLP sindrom je povezan sa komplikacijama trudnice i neonata. U faktore koji predviđaju pogoršanje stanja trudnice spadaju: koncentracija $\text{LDH}>1400\text{U/l}$, $\text{AST}>150\text{U/l}$, $\text{ALT}>100\text{U/l}$ i koncentracija mokraćne kiseline $>460\mu\text{mol/l}$ [23]. Spontana ruptura subkapsularnog hematoma jetre (ruptura desnog režnja jetre) u trudnoći je retka, javlja se kod $<2\%$ slučajeva sa HELLP sindromom, a klinički se ispoljava naglo nastalim bolom u desnom gornjem kvadrantu abdomena, anemijom i hipotenzijom. Za dijagnostikovanje se koristi ultrasonografija abdomena, kompjuterizovana tomografija ili nuklearna magnetna rezonancija [23]. U ozbiljne komplikacije HELLP sindroma spadaju i abrupcija placente, diseminovana intravaskularna koagulopatija (DIC) i teško krvarenje posle porođaja. Teška preeklampsija,

HELLP sindrom i abrupcija/odlubljivanje placente su glavni uzroci DIC-a u trudnoći [23].

Glavni laboratorijski nalazi koji ukazuju na DIC su: trombocitopenija, povećana koncentracija produkata razgradnje fibrina, D-dimera, trombocitnog faktora-4, β -tromboglobulina, trombomodulina, fibrinopeptida A i smanjena koncentracija antitrombina 3, fibrinogena i proteina C [23]. Neki autori DIC sindrom definišu kao krvarenje sa brojem trombocita $<100 \times 10^9/\text{l}$, koncentracijom fibrinogena manjom od $3,0\text{g/l}$ i koncentracijom produkata razgradnje fibrinogena – FDP (fibrinogen degradation products) $>40\text{mg/l}$ ($>40\mu\text{g/ml}$) [23]. Poštujući ove kriterijume, DIC sindrom je dokazan kod 38% trudnica sa HELLP sindromom [23]. Podatak o DIC sindromu kod trudnica sa teškom preeklampsijom ili HELLP sindromom je indikacija za trenutni, brzi i neposredni porođaj. Odluka o vrsti porođaja, vaginalnim putem ili carskim rezom, donosi se na osnovu analize sledećih faktora: starost gestacije, cervikalni Bishop skor, motivacija bolesnice, težina DIC-a. Umerena ili teška trombocitopenija (posebno kada je broj trombocita manji od $70 \times 10^9/\text{l}$) je kontraindikacija za regionalnu anesteziju zbog rizika od spinalnog hematoma [23]. Zbog toga što je DIC progresivno stanje, rana dijagnoza i brza terapija su krucijalni za smanjenje morbiditeti i mortaliteta majke i neonata. Lečenje uključuje održavanje i obnavljanje intravaskularnog volumena, primenu deplazmatisanih eritrocita, u skladu sa nalazom krvne slike (jedna transfuzija deplazmatisanih eritrocita povećava hemoglobin za 10g/l i hematokrit za 2–3% kod žena telesne mase 70kg) [23]. Sveža smrznuta plazma sadrži značajnu količinu drugog (fibrinogen), petog i osmog faktora koagulacije, a dodatno obezbeđuje i koloidnu potporu (onkotski pritisak plazme) [23]. Sveža smrznuta plazma se primenjuje ukoliko je $\text{iNR}\geq1,5$ (inicijalna doza iznosi 2 jedinice SSP) [22]. Svaka jedinica je zapremine $200\text{--}250\text{ml}$ i povećava koncentraciju faktora koagulacije za 2–3%. Krioprecipitat je koncentrovani ekstrat sveže smrznute plazme, bogat je faktorom 2 i faktorom 8, a zapremina jedne jedinice krioprecipitata iznosi $10\text{--}15\text{ml}$. Transfuziju krioprecipitata treba razmotriti kod bolesnica sa DIC-om kod kojih je koncentracija fibrinogena ispod $1,0\text{g/l}$ (100mg/dl) [23]. Većina autora preporučuje transfuziju trombocita kod bolesnica sa DIC-om kada je broj trombocita

manji od $20 \times 10^9/l$ ili kada je broj trombocita manji od $50 \times 10^9/l$, ukoliko je planirana hirurška intervencija ili je prisutno aktivno krvarenje [22]. Jedinica trombocita je zapremine 4 ml, a jedna jedinica trombocita povećava broj trombocita za $5-10 \times 10^9/l$. Dozira se jedna jedinica na 10kg telesne mase [23].

Lečenje HELLP sindroma zavisi od težine kliničkog stanja trudnice, starosti gestacije i stanja fetusa [23]. Standardno lečenje HELLP sindroma uključuje: primenu magnezijum sulfata (4,0g i. v. bolus, a zatim nastaviti sa 1,0g/h u toku 24h nakon porođaja), kortikosteroida i. m. (bethametasone ili dexamethasone – protokol za sazrevanje pluća fetusa), medikamenata za kontrolu arterijskog krvnog pritiska i rani porođaj. Pre 24. nedelje gestacije, preporuka je da se trudnoća prekine (preživljavanje fetusa je nepovoljno, a visok je rizik od teških komplikacija koje se mogu javiti kod porodilje). Između 24–34. nedelje gestacije, lečenje ima izgleda i razuman je postupak. Prema preporukama ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists), za sazrevanje pluća fetusa koristi se deksametazon u dozi od 6mg na 12h, u toku 48h. Porođaj je lečenje izbora za trudnoće starosti ≥ 34 nedelje. Pogoršanje stanja majke, eklampsija ili znaci patnje fetusa su indikacija za hitan porođaj u periodu između 24–34. nedelje gestacije, shema 2 [23–25].

Kada se HELLP sindrom rano dijagnostikuje i pravovremeno i energično leči, kod najvećeg broja trudnica stanje se popravlja unutar 24–48h nakon porođaja: dolazi do povećanja broja trombocita i značajnog smanjenja koncentracije enzima jetre [26–30]. Izuzetno retko, nakon porođaja stanje trudnice se može pogoršati razvojem insuficijencije više sistema organa. Kod ovih trudnica kliničko stanje se popravlja primenom plazmafereze. Plazmaferezu treba primeniti 24–72h nakon porođaja, u slučajevima kada nije došlo do povećanje broja trombocita ($\geq 100 \times 10^9/l$) i smanjenja koncentracije enzima jetre (ALT), kada se razvija akutno oštećenje bubrega, respiratori distres sindrom ili neurološki poremećaji [26–30]. Plazmafereza se primenjuje na svakih 24–48h, menja se 3000–4000ml plazme, a za supstituciju se koristi sveža smrznuta plazma [26–30]. Plazmaferezom se odstranjuju prokoagulantni faktori koji se oslobađaju iz trombocita i endotelnih ćelija. Kriterijum za prekidanje plazmafereze je broj

trombocita veći od $100 \times 10^9/l$ i stabilno stanje trudnice. Kod 28% trudnica sa HELLP sindromom opisana je korist od plazmafereze (ne postoji konsenzus oko indikacija i kriterijuma za plazmaferezu kod trudnica sa HELLP sindromom) [26–30].

Trombotične mikroangiopatije u trudnoći Atipični hemolitičko-uremijski sindrom (aHUS)

Atipični hemolitičko-uremijski sindrom je klinički sindrom koji se odlikuje trombocitopenijom, mikroangiopatskom hemoliznom anemijom (MAHA), stvaranjem krvnih ugrušaka u malim krvnim sudovima bubrega i akutnim oštećenjem bubrega [31, 32]. Nastaje zbog poremećaja funkcije proteina koji regulišu aktivnost alternativnog puta sistema komplementa, kao što su faktor komplementa H (CFH), faktor komplementa I (FCI), faktor komplementa B (FCB), membrana kofaktor protein (CD46) i C3 komponenta komplementa (pojačana aktivnost alternativnog puta sistema komplementa) [31, 32]. Alternativni put aktivacije sistema komplementa je stalno aktiviran (nizak stepen aktivnosti) zbog spontane hidrolize C3 komponente komplementa. Fragment C3b se vezuje za Bb (faktor B se pod dejstvom proteaze razlaže na fragment Bb). Tako nastali kompleks C3bBb razlaže nove C3 komponente komplementa (C3a, C3b) i označava se kao „C3 konvertaza alternativnog puta sistema komplementa“ [31, 32]. Fragment C3b se vezuje za C3bBb i tom prilikom nastaje C5 konvertaza alternativnog puta sistema komplementa (C3bBb3b). Razlaganjem C5 komponente komplementa nastaje C5b-9 kompleks, koji razgrađuje membrane ćelija organa (membrane endotelnih ćelija glomerula kod aHUS-a) [31, 32]. Nedostatak ili poremećaj funkcije faktora H (mutacija gena 1q32 [20–30%, anti-CFH-antitela [60%]]) za posledicu ima pojačanu aktivnost fragmenta C3b, pojačanu aktivaciju alternativnog puta sistema komplementa (C3a, C5a, C5b-9), oštećenje endotelnih ćelija i stvaranje krvnih ugrušaka u malim krvnim sudovima organa, uključujući i bubreg [31, 32]. Najčešći uzrok atipičnog HUS-a povezanog sa trudnoćom je mutacija gena za faktor komplementa H (domen SCR19-20). Atipični HUS povezan sa trudnoćom (P-aHUS) se uglavnom javlja u periodu posle porođaja (postpartusni period). Kod 80% trudnica sa aHUS-om potrebna je dijalizna potpora

terapija, a kod 60% trudnica kod kojih se razvije aHUS dolazi do razvoja završnog stadijuma hronične bolesti bubrega, u vremenskom periodu manjem od jednog meseca nakon akutne epizode P-aHUS-a [33].

Dijagnostikovanje poremećaja regulacije alternativnog puta sistema komplementa uključuje: određivanje koncentracije C3 i C4 komponente komplementa u serumu, test za dokazivanje C3 nefritičkog faktora (C3nephritic factor – C3NF), određivanje koncentracije CFH, CFI i CFB. Vrednosti CFH i CFI manje od 60% normalne vrednosti ukazuju na postojanje deficit [34, 35]. Dijagnostikovanje aHUS-a uključuje i procenu ispoljavanja membranskog kofaktor proteina (MCP) na membrani leukocita (polimorfonuklearni ili mononuklearni leukociti) FASC (fluorescence-activated cell sorter) metodom, analizu mutacije gena za CFH, CFI, CFB, MCP, C3 i određivanje titra anti-CFH-antitela [34, 35]. Za diferencijalnu dijagnozu aHUS-a treba uraditi koncentraciju enzima jetre (HELLP sindrom), aktivnost ADAMTS13 (trombotična trombocitopenijska purpura – TTP), test za trudnoću (okidač razvoja aHUS-a) i testove za dijagnostikovanje autoimunskih bolesti (okidač za razvoj aHUS-a): antinuklearna antitela – ANA (sistemska eritemski lupus), anti-dsDNA antitela (sistemska eritemski lupus), antitela na antigene citoplazme neutrofila – ANCA (vaskulitis), antifosfolipidna antitela: lupus antikoagulans (LA), kardiolipinska antitela (aCL), anti-β2-GPI antitela (antifosfolipidni sindrom – APS/CAPS), anti-Scl-70 antitela (sistemska skleroza) [34, 35].

Kod bolesnika sa aHUS-om prva linija lečenja je plazmafereza [35–37]. Plazmaferezom se odstranjuju nefunkcionalni proteini koji regulišu aktivnost alternativnog puta sistema komplementa (CFH, CFI, CFB, C3), kao i autoantitela na CFH (anti-CFH antitela) [35–37]. Plazmaferezu treba primeniti unutar 24h od kliničkog ispoljavanja aHUS-a, svakodnevno u toku 3–5 dana, menja se 1,0–1,5 volumen plazme (60–65ml/kg), a za supstituciju se koristi sveža smrznuta plazma [35–37]. U toku lečenja plazmaferezom, svakodnevno se određuje broj trombocita, koncentracija kreatinina i koncentracija laktat dehidrogenaze u serumu [35–37]. Nemogućnost povećanja broja trombocita ($>150 \times 10^9/l$), smanjenja koncentracije LDH u serumu na normalan nivo, smanjenja koncentracije kreatinina u serumu za $\geq 25\%$ u odnosu na početnu vrednost posle pet

uzastopnih svakodnevnih plazmafereza se definiše kao aHUS-a rezistentan na plazmaferezu [35–39]. Kod bolesnika sa aHUS-om kod kojih postoji rezistencija ili nekompletan odgovor na plazmaferezu (održiva hemoliza i ili trombocitopenija i ili odsustvo popravljanja funkcije bubrega posle pet uzastopnih svakodnevnih plazmafereza), zavisnost od plazmafereze (relaps bolesti posle prekidanja plazmafereze: pad broja trombocita, porast koncentracije LDH u serumu), nepodnošljivost sveže smrznute plazme, nemogućnost plasiranja centralnog venskog katetera za plazmaferezu, u lečenju se primenjuje blokator C5 komponente komplementa (monoklonsko antitelo eculizumab) [35–39]. Lečenje se sastoji iz dve faze: inicijalna i faza održavanja. Zbog povećanog rizika od meningokokne infekcije, dve nedelje pre primene eculizumaba potrebno je primeniti meningokoknu vakcinu (US Advisory Committee in Immunization Practices – USACIP) [35–41]. U inicijalnoj fazi, eculizumab se primenjuje u dozi od 900mg, u obliku i. v. infuzije u toku 25–45 minuta, jednom nedeljno, u toku četiri nedelje. U fazi održavanja, eculizumab se primenjuje u dozi od 1200mg, u obliku i. v. infuzije u toku 25–45 minuta, pete nedelje, a zatim svake druge nedelje [35–41]. Procena odgovora na primenjenu terapiju uključuje praćenje broja trombocita, određivanje koncentracije kreatinina i laktat dehidrogenaze u serumu na svake dve nedelje. Remisija aHUS-a (normalizacija hematoloških parametara) se definiše kao normalan broj trombocita (broj trombocita $>150 \times 10^9/l$) i normalna koncentracija LDH u serumu u najmanje dva uzastopna merenja, sa razmakom od najmanje četiri nedelje (≥ 4 nedelje) [35–41]. Posle primene eculizumaba i postizanja kompletne remisije, potreban je monitoring za otkrivanje simptoma i znakova aHUS-a u vremenskom periodu od najmanje 12 nedelja (tri meseca) [40, 41]. Kod trudnica sa aHUS-om koji je rezistentan na plazmaferezu, eculizumab se može primeniti nakon porođaja (postpartusni period) [39–41].

Trombotična trombocitopenijska purpura u trudnoći (TTP)

Trombotična trombocitopenijska purpura (TTP) je klinički sindrom koji se odlikuje trombocitopenijom, mikroangiopatskom hemoliznom anemijom, visokom telesnom temperaturom, poremećajima centralnog nervnog sistema i bubrežnom

insuficijencijom [42–44]. Nastaje zbog smanjene aktivnosti metaloproteinaze ADAMTS13, enzima koji cepa makromolekule von Willebrandovog faktora (vWF), koga luče endotelne ćelije malih krvnih sudova. U zavisnosti od uzroka koji dovodi do smanjene aktivnosti ADAMTS13, razlikujemo kongenitalni (mutacija gena za sintezu ADAMTS13) i stečeni (anti-ADAMTS13 IgG antitela) oblik TTP [42–44]. Kod kongenitalne TTP (cTTP), aktivnost ADAMTS13 je $\leq 5\%$, a kod stečne TTP (sTTP) je $\leq 10\%$ [42–44]. Kao posledica smanjene aktivnosti ADAMTS13, dolazi do stvaranja krvnih ugrušaka (vWF + trombociti) u malim krvnim sudovima mozga i bubrega [42–44].

Akutna trombotična trombocitopenijska purpura se klinički ispoljava trombocitopenijom (epistaksa, petehije, krvni podlivi, krvarenje iz gingiva, hematurija, gastrointestinalno krvarenje, mikrohematurija), poremećajima centralnog nervnog sistema (konfuzija, glavobolja, poremećaji vida), visokom telesnom temperaturom ($T > 37,5^{\circ}\text{C}$) i poremećajima funkcije bubrega (mikrohematurija, proteinurija) [42–44]. Plazmafereza je prva linija terapije. Cilj plazmafereze je da se postigne remisija bolesti (broj trombocita $> 150 \times 10^9/\text{l}$ u toku dva uzastopna dana, normalna ili gotovo normalna koncentracija laktat dehidrogenaze u serumu, stabilizovanje ili popravljanje neurološkog poremećaja) [44]. Primjenjuje se svakodnevno u toku pet dana, menja se najmanje jedan volumen plazme (2800ml), a za supstituciju izdvojene plazme koristi se sveža smrznuta plazma. Kod bolesnika kod kojih se dijagnostikuje stečeni oblik TTP (anti-ADAMTS13 antitela), pored plazmafereze, primjenjuju se kortikosteroidi *per os*, u dozi od 1,0mg/kg/dan [44].

Refraktarni oblik TTP (rezistencija na plazmaferezu) se definiše kao odsustvo odgovora nakon pet svakodnevnih seansi plazmafereze (odsustvo povećanja broja trombocita i stabilizacije kliničkog stanja bolesnika). Kod bolesnika sa refraktarnim oblikom TTP, koji su klinički nestabilni i imaju neurološke simptome, primjenjuju se pulsne doze metilprednizolona (metilprednisolone: 1,0g i. v. inf/dan, u toku tri uzastopna dana), plazmaferezom se menja 1,5 volumen plazme i rituksimab (i. v. inf: 375mg/m²/nedeljno, u toku 4 nedelje), shema 1 [44].

Kod trudnica, trombotična trombocitopenijska purpura se klinički ispoljava

glavoboljom, proteinurijom, preeklampsijom, poremećajem vida, migrenom, oštećenjem bubrega, bolom u abdomenu, embolizacijom pluća, akutnim respiratornim distres sindromom [42–44]. Kongenitalni oblik TTP povezan sa trudnoćom se najčešće javlja u postpartusnom periodu (monitoring za cTTP u postpartusnom periodu). Lečenje započinje plazmaferezom. Ukoliko se dijagnostikuje akutna epizoda stečene TTP-a, primjenjuje se plazmafereza, kortikosteroidi i azatioprin [42–44]. Kod trudnica kod kojih je ranije dijagnostikovana TTP, lečenje infuzijama plazme treba primeniti između 8–10. nedelje gestacije, u početku svake druge nedelje, a učestalost infuzija sveže smrznute plazme se povećava svake nedelje u toku drugog i ranog početka trećeg trimestra trudnoće ili ako broj trombocita padne ispod $150 \times 10^9/\text{l}$, ili se koncentracija laktat dehidrogenaze povećava u serumu (elektivna primena sveže smrznute plazme), u kombinaciji sa malim dozama aspirina (75–100mg/dan) i heparinom male molekulske mase [42–44]. Infuzija sveže smrznute plazme se primjenjuje svake nedelje u periodu od šest nedelja nakon porođaja (postpartusni period – prevencija razvoja akutne epizode cTTP) [42–44]. Kod stečenog oblika TTP povezane sa trudnoćom (pozitivna anti-ADAMTS13 IgG antitela), pre začeća treba primeniti rituksimab u dozi od 375mg/m²/nedeljno, 6 doza (nivo anti-ADAMTS13 IgG se smanjuje ispod normalne vrednosti, normalna koncentracija anti-ADAMTS13 iznosi manje od 12U/ml, a povećava se aktivnost ADAMTS13) [43–46]. Dvanaest meseci nakon primene rituksimaba savetuje se začeće (planirana trudnoća) [43–46]. Za prevenciju akutne epizode sTTP u trudnoći primjenjuje se infuzija sveže smrznute plazme (10ml/kg) svake druge nedelje, 8–10. nedelje gestacije, pa sve do porođaja (kada aktivnost ADAMTS13 padne ispod 10%, normalna aktivnost ADAMTS13 iznosi 50–100%), u kombinaciji sa malim dozama aspirina i heparinom male molekulske mase (plazmafereza se koristi u akutnoj fazi bolesti [akutne epizode TTP], a za profilaksu se koristi infuzija sveže smrznute plazme) [43–46].

De novo brzoprogresivni glomerulonefritis u trudnoći

Brzoprogresivni glomerulonefritis (Rapidly Progressive Glomerulonephritis – RPGN) je glomerulska bolest bubrega, koja se

odlikuje izraženom proliferacijom epitelnih ćelija Bowmanove kapsule i stvaranjem polumesčastih formacija u više od 50% glomerula [47–50]. U zavisnosti od etiopatogeneze, razlikujemo tri tipa brzoprogresivnog glomerulonefritisa: RPGN posredovan anti-GBM antitelima (tip 1), RPGN posredovan imunskim kompleksima (tip 2), RPGN posredovan antitelima na antigene citoplazme neutrofila (ANCA – tip 3) [47–50]. Bolest počinje naglo, neočekivano, sa simptomima i znacima koji ukazuju na glomerulonefritis, kao što su oligurija, prisustvo krvi u mokraći (hematurija), otoci i hipertenzija. Glavne kliničke karakteristike brzoprogresivnog glomerulonefritisa su brzo i progresivno opadanje funkcije bubrega (progresivni porast azotnih materija, muka, gađenje, povraćanje), mikrohematurija (akantocituirja >5%, eritrocitni cilindri), proteinurija nenefrotskog ranga (<3,5g/24h/1,73m²), hipertenzija i oligurija. Zbog oligurije dolazi do zadržavanja tečnosti u organizmu, a to za posledicu ima razvoj hipertenzije, hemoptiziju i edema pluća [47–50]. Goodpastureov sindrom je brzoprogresivni glomerulonefritis tip 1 udružen sa difuznom alveolarnom hemoragijom (otežano disanje, bol u grudima, hemoptizija) [47–50]. Dijagnoza brzoprogresivnog glomerulonefritisa se postavlja na osnovu anamneze, fizikalnog pregleda, laboratorijskog ispitivanja (procena funkcije bubrega, pregled urina), ispitivanja imunskog sistema (anti-GBM antitela, ANCA, ANA, anti-dsDNA antitela, C3, C4 komponenta komplementa) i biopsije bubrega (svetlosna/elektronska mikroskopija: ćelijski/ožiljni polumeseci u >50% glomerula, imunofluorescentna mikroskopija: linearni depoziti (anti-GBM antitela), granulirani depoziti (imunski kompleksi), nalaz negativan ili slabo pozitivan (ANCA)) [47–50]. Zlatni standard za dijagnostikovanje difuzne alveolarne hemoragije je bronhoalveolarna lavaža (nalaz makrofaga bogatih hemosiderinom) [47–50].

Lečenje brzoprogresivnog glomerulonefritisa tipa 1 se sastoji u primeni plazmafereze (odstranjanje anri-GBM antitela), kortikosteroida i imunosupresiva (blokiranje stvaranja novih anti-GBM antitela) [47–52]. Lečenje započinje pulsnim dozama metilprednizolona (metilprednizolo 1000mg i.v. inf./dan, u toku tri dana, a zatim pronizon tablete, *per os* u dozi od 1,0mg/kg/dan), uz primenu ciklofosfamida (2,0 mg/kg/dan, *per os*,

u toku tri meseca) i plazmafereze [47–52]. U toku seanse plazmafereze menja se 4000ml plazme, svakodnevno u toku 14 dana (prvih sedam dana svakodnevno, a zatim na svaki drugi dan preostalih sedam seansi) ili dok titar anti-GBM antitela ne bude nemerljiv. Za supstituciju se koristi 5% rastvora albumina, a kod bolesnika sa difuznom alveolarnom hemoragijom 5% rastvora albumina u kombinaciji sa svežom smrznutom plazmom [47–52].

Kod trudnica sa *de novo* brzoprogresivnim glomerulonefritisom (Goodpasture's syndrome) nepovoljan je ishod majke (gestacijski dijabetes melitus, preeklampsija, infekcije) i fetusa (usporen rast fetusa, prevremeni porodaj, kongenitalni poremećaji) [53]. Optimalno lečenje *de novo* brzoprogresivnog glomerulonefritisa u trudnoći zahteva biopsiju bubrega majke (visok rizik od krvarenja), bezbedan režim imunosupresivne terapije i hemodijalizu [53]. Terapija za indukciju remisije *de novo* Goodpastureovog sindroma u trudnoći uključuje primenu kortikosteroida, azatioprina i plazmafereze [53]. Kortikosteroidi imaju mali teratogeni potencijal, ali povećavaju rizik od gestacijskog dijabetesa melitusa. Azatioprin (1–3mg/kg/dan, *per os*, u toku 12 meseci) u kombinaciji sa plazmaferezom može se koristiti za indukciju remisije i kod najtežih *de novo* oblika Goodpastureovog sindroma [53]. Primena plazmafereze u trudnoći je generalno bezbedna. Primjenjuje se svaki ili svaki drugi dan, u toku 2–3 nedelje (sve dok koncentracija anti-GBM antitela ne bude nemerljiva u serumu majke). Za supstituciju se koristi 5% rastvora albumina (sveža smrznuta plazma se koristi samo ako postoji rizik od krvarenja: plućna hemoragija) [53].

De novo anti-GBM bolest bubrega u trudnoći je povezana sa lošim ishodom majke i fetusa. Biopsija bubrega, imunosupresivna terapija, plazmafereza, hemodijaliza i multidisciplinarni pristup (ginekolog, nefrolog, klinički farmakolog, anesteziolog, pedijatar) su neophodni za optimizaciju lečenja i popravljanja ishoda majke i fetusa [53].

Lečenje akutne bubrežne insuficijencije u trudnoći

Najčešći uzroci akutne bubrežne insuficijencije u trudnoći su trombotične mikroangiopatije (aHUS, TTP) i HELLP sindrom [24, 25, 54–56]. Akutno oštećenje bubrega u trudnoći, koje zahteva lečenje dijalizom, javlja se

kod 1,0 na 10.000–15.000 trudnoća. Indikacije za akutnu dijalizu u trudnoći uključuju: prisustvo simptoma i znakova uremije (encefalopatija, perikarditis ili neuropatija), opterećenje volumenom (višak tečnosti u organizmu), hiperkaliemiju i metaboličku acidozu koje ne reaguju na početnu/inicijalnu terapiju [25]. Primjenjuje se svakodnevna intermitentna hemodializa (>20 h/nedeljno), sa blagom ultrafiltracijom (500ml/dijalizna seansa) u cilju sprečavanja razvoja hipotenzije i hipoperfuzije placente (neto ultrafiltracija za svaku pojedinačnu seansu hemodialize treba da bude ≤ 500 ml) [25]. Svakodnevna hemodializa (>20 h/nedeljno) popravlja odstranjivanje uremijskih toksina, obezbeđuje hemodinamsku stabilnost trudnice i optimalnu perfuziju placente (posteljice). Koristi se bikarbonatni rastvor za hemodializu (koncentracija bikarbonata 25mmol/l), sa koncentracijom natrijuma od 135mmol/l. Za antikoagulaciju vantelesne cirkulacije koristi se nefrakcionisani heparin (ne prolazi kroz placentu) [25]. Kod hemodinamski nestabilnih trudnica u kritičnom stanju, sa akutnim oštećenjem bubrega i insuficijencijom više sistema organa, kao dijalizna potporna terapija koriste se kontinuirani modaliteti dijalize [25].

KOMPLIKACIJE PLAZMAFEREZE

Plazmafereza je bezbedna i pouzdana terapijska procedura. Komplikacije se javljaju retko i povezane su sa vaskularnim pristupom (centralni venski kateter), alergijskim reakcijama na svežu smrznutu plazmu, rizikom od krvarenja i hipokalcemijom [57, 58]. Hipokalcemija nastaje kao posledica citrata koji se nalazi u svežoj smrznutoj plazmi ili kao posledica primene citratne antikoagulacije. Simptomi hipokalcemije mogu biti blagi (glavobolja, napadi crvenila, perioralne i akralne parastezije, podrhtavanje, razdražljivost, vrtoglavica), umereni (gubitak dubokih refleksa, grčevi mišića, karpopedalni spazam) i teški (tetanija, epileptički napad, spazam larinksa, komorski poremećaji srčanog ritma [produžen QT interval]) [7, 58]. Za prevenciju i otklanjanje blagih simptoma hipokalcemije (kod bolesnika sa anamnestičkim podatkom za parastezije), kalcijum se primjenjuje *per os* (CaCO₃ tabl. 1,0g, 2,0g 30 minuta pre plazmafereze). Kod bolesnika sa simptomima umerene ili teške hipokalcemije, kalcijum se primjenjuje parenteralno (calcium gluconate, 10% rastvora [1,0g/10ml sadrži

90mg elementarnog kalcijuma na gram]). Kalcijum glukonat se primjenjuje se u obliku i. v. inf: 10ml 10%Ca gluconate + 100ml 0,9%NaCl sol. u toku 15 minuta, 15 minuta posle započinjanja seanse plazmafereze, a može se ponavljati na svakih 4–6h, u zavisnosti od koncentracije jonizovanog kalcijuma u serumu [7, 58]. Pored kalcijum glukonata, primjenjuje se i kalcijum hlorid (calcium chloride, 10% rastvora [1,0g/10ml sadrži 270mg elementarnog kalcijuma na gram]). Primjenjuje se u obliku i. v. inf: 3,3ml 10%CaCl₂ + 100ml 0,9%NaCl sol. u toku 15 minuta, a može se ponavljati na svakih 4–6h, u zavisnosti od koncentracije jonizovanog kalcijuma u serumu [7, 58]. Ukoliko dođe do razvoja torzade (hipokalcemija, hipomagneziemija), primjenjuje se magnezijum sulfat (i. v: 1–2g MgSO₄, na svakih 5–20 minuta) [7, 58]. U ostale metaboličke komplikacije citratne nefropatijs spadaju: hipomagneziemija, metabolička alkaloza i hipokaliemija [7, 56]. Dve najznačajnije komplikacije primene heparina u toku seanse plazmafereze su: povećan rizik od krvarenja i trombocitopenija izazvana heparinom (Heparin-Induced Thrombocytopenia – HIT) [58–60].

Koagulopatija izazvana tretmanom plazmafereze („depleciona koagulopatija“) javlja se kod bolesnika kod kojih se za supstituciju izdvojene plazme koristi 5% rastvora albumina [60, 61]. Posle prve seanse plazmafereze koncentracija većine faktora koagulacije, uključujući i fibrinogen i antitrombin 3, se smanjuje za približno 60%. Vraćanje koncentracije ovih faktora na normalan nivo je bifazično: faza brzog i faza postepenog povećanja koncentracije faktora u serumu. U prva 4h posle seanse dolazi do brzog povećanja koncentracije ovih faktora u serumu, kao posledica njihovog prelaska iz ekstra u intravaskularni odeljak. Postepeno povećanje je posledica novog stvaranja. Normalna koncentracija faktora koagulacije u serumu postiže se za 48h do 72h [61, 62]. Neposredno posle tretmana protrombinsko vreme se povećava za 30%, a aktivisano parcijalno tromboplastinsko vreme se dvostruko povećava. Rizik od krvarenja postoji ako se tretmani plazmafereze koriste svakodnevno ili ≥ 3 puta nedeljno, a može se umanjiti dodavanjem sveže smrznute plazme (500–1000ml/2–4 jedinice) za supstituciju izmenjene plazme [61, 62]. Hipotenzija u toku seanse plazmafereze može da nastane zbog: tečnosti za supstituciju smanjene

onkotske aktivnosti (3,5% rastvora albumina), poremećaja srčanog ritma (hipokalcemija), reakcije povezane sa bradikininom (primena blokatora konvertaze angiotenzina 1, krvarenja („depleciona koagulopatija”), anafilaktička reakcija (sveža smrznuta plazma, bioinkompatibilnost membrane) i embolije pluća [61, 62].

ZAKLJUČAK

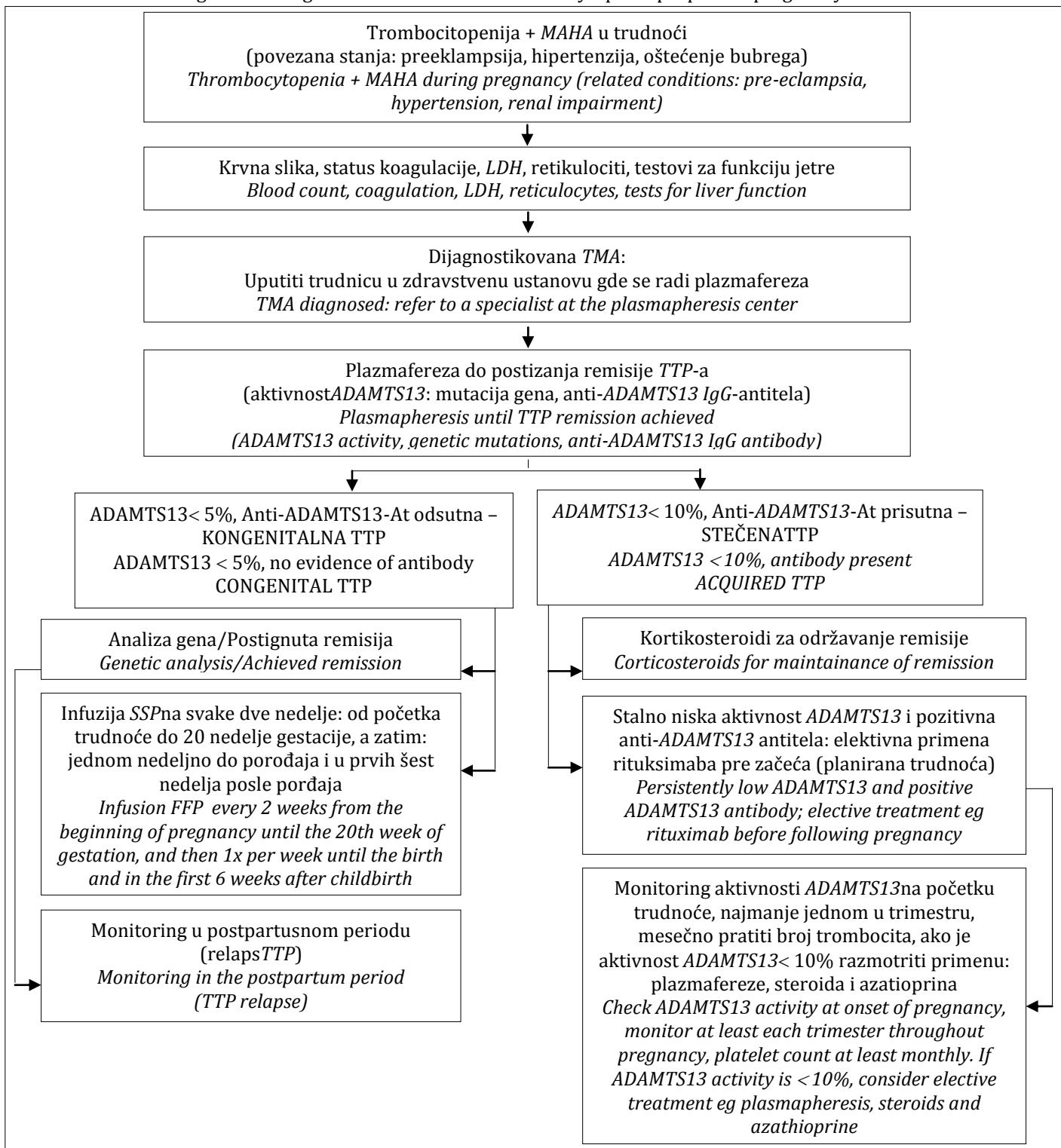
Plazmafereza je pouzdana i bezbedna terapijska procedura u trudnoći. Ovim postupkom se iz krvi trudnica odstranjuju autoantitela (anti-CFH-antitela, anti-ADAMTS13-antitela), a svežom smrznutom plazmom, koja se koristi za supstituciju, obnavlja se aktivnost faktora koji regulišu aktivnost alternativnog puta sistema komplementa i metaloproteinaze koja cepa vonWilebrandov faktor. Plazmafereza u trudnoći popravlja ishod trudnice i trudnoće.

LITERATURA

- Kaplan AA. Therapeutic Plasma Exchange: Core Curriculum 2008. Am J Kidney Dis 2008; 52 (6): 1180-96.
- Pusey CD, Levy JB. Plasmapheresis in Immunologic Renal Disease. Blood Purif 2012; 33 (1-3): 190-8.
- Ismail N, Neyra R, Hakim R. Plasmapheresis. In: Clinical Nephrology, Dialysis and Transplantation. Malluche HH, Sawaya BP, Hakim RM, Sayegh MH, eds. Duxbury-Verlag 2009.
- Sanchez AP, Ward DM. Therapeutic Apheresis for Renal Disorders. Semin Dial 2012; 25 (2): 119-31.
- Williams ME, Balogun RA. Principles of Separation: Indications and Therapeutic Targets for Plasma Exchange. Clin J Am Soc Nephrol 2014; 9: 181-90.
- Okafor C, Kalantarinia K. Vascular Access Considerations for Therapeutic Apheresis Procedures. Semin Dial 2012; 25 (2): 140-4.
- Lee G, Arepally GM. Anticoagulation Techniques in Apheresis: From Heparin to Citrate and Beyond. J Clin Apher 2012; 27 (3): 117-25.
- Cervera R, Espinoza G. Update on the Catastrophic Antiphospholipid Syndrome and the "CAPS Registry". Semin Thromb Hemost 2012; 38 (4): 333-8.
- Lahmer T, Heemann U. Anti-glomerular basement membrane antibody disease: A rare autoimmune disorder affecting the kidney and the lung. Autoimmun Rev 2012; 12 (2): 169-73.
- Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, et al on behalf of British Committee for Standards in Hematology. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. Br J Hematol 2012; 158 (3): 323-35.
- Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. Semin Nephrol 2013; 33 (6): 508-30.
- Vafeimash J, Nazeri A, Hosseinzadeh F. Plasmapheresis: a lifesaving treatment in severe cases of HELLP syndrome. Caspian J Intern Med 2014; 5 (4): 243-7.
- Thomson B, Clark WF, Hladunovich M, Patel A, Blake P, Eastabrook G, Matsui D, Sharma A, House A. Maternal, pregnancy and fetal outcomes in de novo anti-glomerular basement membrane antibody disease in pregnancy: a systematic review. Clin Kidney J 2014; 7 (5): 450-6.
- Marson P, Gervasi MT, Tison T, Colpo A, De Silvestro G. Therapeutic apheresis in pregnancy: General considerations and current practice. Transfus Apher Sci 2015; 53 (3): 256-61.
- Erkan D, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Updated diagnostic algorithms. Autoimmun Rev 2010; 10 (1): 74-9.
- Ortel TL, Erkan D, Kitchens CS. How I treat catastrophic thrombotic syndromes. Blood 2015; 126 (11): 1285-93.
- Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): update from the CAPS Registry. Lupus 2010; 19 (4): 412-8.
- Espinosa G, Cervera R. Current treatment of antiphospholipid syndrome: lights and shadows. Nat Rev Rheumatol 2015; 11 (6): 586-96.
- Gomez-Puerta JA, Cervera R, Espinosa G, Bucciarelli S, Font J. Pregnancy and puerperium are high susceptibility periods for the development of catastrophic antiphospholipid syndrome. Autoimmunity Rev 2006; 6 (2): 85-8.
- Makatsariya A, Asherson RA, Bitsadze V, Baimuradova S, Akinshina S. Catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome and genetic thrombophilic disorders in obstetrics. Autoimmunity Rev 2006; 6 (2): 89-93.
- Hanouna G, Morel N, Houng DLT, Josselin L, Vauthier-Brouzes D, Saadoun D, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome and pregnancy: an experience of 13 cases. Rheumatology 2013; 52 (9): 1635-41.
- Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R, Ruffatti A, Tincani A, Lefkou E, Bertero MT, et al. (EUROAPS Study Group Collaborators). The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 247 consecutive cases. Autoimmun Rev 2015; 14 (5): 387-95.
- Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: Clinical issues and management. A Review. BMC Pregnancy and Childbirth 2009; 9 (1): 8-23. [doi: 10.1186/1471-2393-9-8].
- Ganesan C, Maynard SE. Acute kidney injury in pregnancy: the thrombotic microangiopathies. J Nephrol 2011; 24 (5): 554-63.
- Machado S, Figueiredo N, Borges A, Sao Jose Pais M, Freitas L, Moura P. Acute kidney injury in pregnancy: a clinical challenge. J Nephrol 2012; 25 (1): 19-30.
- Vafeimash J, Nazeri A, Hosseinzadeh F. Plasmapheresis: a lifesaving treatment in severe cases of HELLP syndrome. Caspian J Intern Med 2014; 5 (4): 243-7.
- Erkurt MA, Berber I, Berkta HB, Kuku I, Kaya E, Koroglu M, et al. A life-saving therapy in Class I HELLP syndrome: Therapeutic plasma exchange. Transfus Apher Sci 2015; 52 (2): 194-8.
- Ganesan C, Maynard SE. Acute kidney injury in pregnancy: the thrombotic microangiopathies. J Nephrol 2011; 24 (5): 554-63.
- Simetka O, Klat J, Gumulec J, Dolezalkova E, Salounova D, Kacerovsky M. Early identification of women with HELLP syndrome who need plasma exchange after delivery. Transfus Apher Sci 2015; 52 (1): 54-9.
- Erkurt MA, Berkta HB, Kuku I, Kaya E, Koroglu M, Nizam I, et al. A life-saving therapy in Class I HELLP syndrome:

- Therapeutic plasma exchange. *Transfus Apher Sci* 2015; 52 (2): 194-8.
31. Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Semin Nephrol* 2013; 33 (6): 508-30.
 32. Noris M, Remuzzi G. Overview of Complement Activation and Regulation. *Semin Nephrol* 2013; 33 (6): 479-92.
 33. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallee M, Caillard S, Couzi L, et al. Pregnancy-Associated Hemolytic Uremic Syndrome Revisited in the Era of Complement Gene Mutations. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21 (5): 859-67.
 34. Scully M, Goodship T. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br J Hematol* 2014; 164 (6): 759-66.
 35. Petrović D, Čanović P, Mijailović Ž, Popovska-Jovičić B, Jačović S. Hemolitičko-uremijski sindrom: etiopatogeneza, dijagnostika i osnovni principi lečenja. *Med Čas* 2015; 49 (2): DOI: 10.5937/mckg49-9121.
 36. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Sixth Special Issue. *J Clin Apher* 2013; 28 (3): 145-284.
 37. Cataland SR, Wu HM. How I treat: the clinical differentiation and initial treatment of adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2014; 123 (16): 2478-84.
 38. Verháve JC, Wetzel JFM, van de Kar NCAJ. Novel aspect of atypical haemolytic uraemic syndrome and the role of eculizumab. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 (Suppl 4): 131-41.
 39. De Sousa-Amorim E, Pelicano MB, Quintana LF, Campistol JM. Eculizumab in pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome: insights for optimizing management. *J Nephrol* 2015; 28 (5): 641-5.
 40. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Fremeaux-Bacchi V on behalf of the French Study Group for aHUS/C3G. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8 (11): 643-57.
 41. Keating GM. Eculizumab: A Review of Its Use in Atypical Haemolytic Uraemic Syndrome. *Drugs* 2013; 73 (18): 2053-66.
 42. Tsai HM. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2010; 91 (1): 1-19.
 43. Fakhouri F, vercel C, Fremeaux-Bacchi V. Obstetric Nephrology: AKI and Thrombotic Microangiopathies in Pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7 (12): 2100-6.
 44. Sayani FA, Abrams CS. How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2015; 125 (25): 3860-7.
 45. Scully M, Thomas M, Underwood M, Watson H, Langley K, Camilleri RS. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood* 2014; 124 (2): 211-9.
 46. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood* 2011; 117 (5): 1499-506.
 47. Nachman P, Glasscock RJ. Crescentic glomerulonephritis. In: Treatment of Primary Glomerulonephritis. Ponticelli C, Glasscock RJ. Eds. New York: Oxford University Press 2009; 399-434.
 48. Hellmark T, Segelmark M. Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM). *J Autoimmun* 2014; 48-49: 108-12.
 49. Dammacco F, Battaglia S, Gesualdo L, Racanelli V. Goodpasture's disease: A report of ten cases and a review of the literature. *Autoimmun Rev* 2013; 12 (11): 1101-8.
 50. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, Gallo A, Fusconi M, Pagliuca G, et al. Goodpastures syndrome: A clinical update. *Autoimmun Rev* 2015; 14 (3): 246-53.
 51. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Anti-glomerular basement membrane antibody glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2 (2): 240-2.
 52. Greenhall GH, Salama AD. What is new in the management of rapidly progressive glomerulonephritis? *Clin Kidney J* 2015; 8 (2): 143-150.
 53. Thomson B, Joseph G, Clark WF, Hladunovic M, Patel A, Blake P, et al. Maternal, pregnancy and fetal outcomes in de novo anti-glomerular basement membrane antibody disease in pregnancy: a systematic review. *Clin Kidney J* 2014; 7 (5): 450-6.
 54. Acharya A, Santos J, Linde B, Anis K. Acute Kidney Injury in Pregnancy-Current Status. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013; 20 (3): 215-22.
 55. Van Hook JW. Acute kidney injury during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2014; 57 (4): 851-61.
 56. Petrović D. Akutno oštećenje bubrega: etiologija, dijagnostika i lečenje. Medicinska Istraživanja 2011; 45 (3): 7-13.
 57. Kalantari K. The Choice of Vascular Access for Therapeutic Apheresis. *J Clin Apher* 2012; 27 (3): 153-9.
 58. Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 373 (3): 252-61.
 59. Lee GM, Arepally GM. Diagnosis and Management of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013; 27 (3): 541-63.
 60. Arepally GM, Ortel TL. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Annu Rev Med* 2010; 61 (1): 77-90.
 61. Pusey CD, Levy JB. Plasmapheresis in Immunologic Renal Disease. *Blood Purif* 2012; 33 (1-3): 190-8.
 62. Kaplan A. Complications of Apheresis. *Semin Dial* 2012; 25 (2): 152-8.

Shema 1. Lečenje akutne trombotične trombocitopenijske purpure u trudnoći.
 Figure 1. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy.



Prilagođeno prema Scully i sar. [45].

Modified from Scully et al. [45].

Legenda: MAHA – mikroangiopatska hemolitička anemija; LDH –laktat dehidrogenaza; TMA – trombotička mikroangiopatija; TTP – trombotička trombocitopenijska purpura; SSP – sveže smrznuta plazma;
Legend: MAHA - microangiopathic haemolitic anaemia; LDH – lactate dehydrogenase ; TMA – thrombotic microangiopathy; TTP – thrombotic thrombocytopenic purpura; FFP –fresh frozen plasma;

Zahvalnost: Autori izražavaju najdublju zahvalnost Ministarstvu nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije za projekat N0175014, čija su sredstva korišćena kao jedan od izvora za finansijsku podršku ove studije.

Acknowledgments: Authors would like to express their deepest gratitude to the Serbian Ministry of Science and Technological Development for their Grant N0175014, which was used as one of the sources to financially support the study.

UDK 616:929 Хашимото X.
COBISS.SR-ID 222037004

ISSN 0350-2899. - God. 41, br. 1 (2016), str. 55-56.

ŽIVOT I DELO DR HAKARU HASHIMOTA

THE LIFE AND WORK OF DR. HAKARU HASHIMOTO

Nebojša Paunković, Džeđn Paunković

POLIKLINIKA „PAUNKOVIĆ”, ZAJEČAR

Sažetak: Hashimoto tireoiditis (HT), vrlo česta bolest štitaste žlezde, sada je poznata kao autoimuno tireoidne oboljenje. Međutim vrlo malo se zna o njenom pronalazaču, čoveku koji ju je prvi opisao. On je prikazao četiri pacijenta sa hroničnim oboljenjem štitnjače, koje je nazvao struma lymphomatosa, a karakterisalo se difuznom limfocitnom infiltracijom sa prisustvom germinativnih centara, sa atrofijom parenhima i eozinofilnim promenama u pojedinim folikularnim ćelijama. Dr Hakaru Hashimoto rođen je u Japanu, 1881. godine. Posle završetka studija započeo je staž u Hirurškoj klinici u Fukuoki. Profesor Miyake, šef odeljenja, obučio je dr Hashimota i u tehnici pravljenja mikroskopskih preparata štitaste žlezde. Hashimoto je objavio rad pod naslovom „Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa)” u *Arhivu za kliničku hirurgiju*, u Berlinu, 1912. (97: 219–248). Par godina kasnije, izučavao je patologiju, pod rukovodstvom prof. Eduarda Kaufmana, u Göttingenu, Nemačka. Hashimotova „limfomatozna struma” bila je ignorisana sve do 1931. godine kada je Allen Graham iz Klivlenda objavio svoje slučajeve ove bolesti i kada je insistirao da je Hashimoto prvi otkrio tu bolest i tražio je da se nazove po njemu.

Ključne reči: struma lymphomatosa, Hashimoto thyroiditis, autoimuna thireoidna bolest.

Summary: Hashimoto's thyroiditis (HT), a common thyroid disease, is now recognized as an autoimmune thyroid disorder. However, little is known about its discoverer, the man who first described this disease. He presented four patients with a chronic thyroid disorder, which he termed as struma lymphomatosa, characterized by diffuse lymphocytic infiltration with germinal centers, parenchymal atrophy and eosinophilic changes in some thyroid follicular cells. Dr. Hakaru Hashimoto was born in 1881 in Japan. Once he finished his studies, he started his training at the Surgery Department of Fukuoka Medical College. Professor Miyake, the head of the department, trained Dr. Hashimoto in the technique of assessing excised thyroid glands microscopically. In 1912, he published a paper, Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa) in "Archiv für klinische Chirurgie", Berlin, 1912:97:219-248. Some years later, he studied pathology under the instruction of prof. Eduard Kaufmann in Göttingen. Hashimoto's struma lymphomatosa was then ignored and forgotten until 1931, when Mr. Allen Graham of Cleveland reported struma lymphomatosa and insisted that Mr. Hashimoto had first discovered the disease and wanted to name it after him - Hashimoto's thyroiditis (HT).

Key words: struma lymphomatosa, Hashimoto thyroiditis, autoimmune thyroid disease

Dr Hakaru Hashimoto, rođen je 5. maja 1881, kao treći sin u poznatoj porodici lekara u više generacija, u Iga Ueno, u prefekturi Mie. U to doba lekarska profesija bila je vrlo poštovana u Japanu. Deda Hakarua, dr Gen Hashimoto, bio je vrlo poznat u holandskoj medicini. Hakaru je završio fakultet na Kyusyu Imperial University u Fukuoki, kao jedan od najuspešnijih u klasi, 1907. godine. Posle završetka studija započeo je staž u Hirurškoj klinici u Fukuoki, 1907. Profesor Miyake (prvi japanski neurohirurg), šef odeljenja, obučio je dr Hashimota u tehnici pravljenja mikroskopskih preparata štitaste

žlezde. Godine 1912, sa 30 godina, Hakaru Hashimoto je objavio u *Archiv für Klinische Chirurgie*, nemačkom žurnalu za kliničku hirurgiju, posebnu novu bolest štitnjače. Ubrzo po objavljinju članka, on dolazi u Nemačku, gde je pod rukovodstvom prof Eduarda Kaufmana, u Göttingenu, nastavio usavršavanje iz patologije. Ubrzo izbija I svetski rat i Hashimoto se vraća u domovinu. Posle kraćeg boravka u Kyusyu odlazi u svoje rodno mesto gde pokreće prorodičnu praksu. Hashimoto se oženio u 39-oj godini i imao je tri sina i jednu kćer. Umro je u 52. godine od trbušnog tifusa koji je zaradio u

Adresa autora: Nebojša Paunković, Poliklinika "Paunković", Timočke bune 4, 19 000 Zaječar, Srbija.

E-mail: poliklinika.paunkovic@gmail.com

Rad primljen: 26. 6. 2015. Rad prihvaćen: 08. 12. 2015. Elektronska verzija objavljena: 28. 3. 2016.

jednoj od kućnih poseta. Datum njegove smrti je 9. januar 1934. Umro je pre nego što je široko prihvaćeno da otkriće nove tireoidne bolesti treba nazvati po njemu [1, 2, 3].

Njegov rad je bio prikazan na 30 strana i ilustrovan sa 5 slika [1]. Prikazani su histološki nalazi dobijeni od štitnjača četiri pacijentkinje. Hakaru Hashimoto je objasnio da se radi o novoj bolesti koja se karakteriše limfocitnom i plazmocitnom infiltracijom, sa formiranjem germinativnih centara, sa fibrozom koja je slična onoj u Mikuliczevoj bolesti [4]. Nemačka škola je smatrala da je ovo oboljenje rana faza Riedelovog tireoiditisa [5].

Hashimotova struma bila je zaboravljena i ignorisana sve dok Alen Graham iz Klivlenda nije objavio, 1931. godine, svoje slučajeve i insistirao da se limfomatozna struma nazove po njenom pronalazaču, Hashimotova limfomatozna struma [6]. Godine 1956, Rose i Witebsky su pokazali da imunizacija zečevoj ekstraktom zečije tireoideje izaziva histološke promene u štitastoj žlezdi, koje liče na one kod Hashimoto tireoiditisa [7, 8]. Nešto kasnije Deborah Doniach, I. Roit i sar. iz Londona su izlovali tireoglobulinska antitela iz serum-a obolelih od HT, i zaključili je da je Hashimotova limfomatozna struma autoimuna bolest štitnjače [9, 10]. Bila je to prva opisana autoimuna bolest. Hašimotova bolest, od njenog prvog opisa 1912. [1], prošla je nekoliko faza u poznavanju i tumačenju. Opisana je kao posebna vrsta strume, *struma lymphomatosa*, od strane Hakaru

Hašimota. Insistiranjem Alena Grahama 1934. nazvana je po pronalazaču. Radovima Wytebskog, Debore Doniach, Ivana Roita, svrstana je u autoimunu tireoidnu bolest. Danas se smatra da je to najčešća autoimuna tireoidna bolest čiji je domet još uvek neprocjenjen.

LITERATURA

1. Hashimoto H. Zur Kenntniss der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). Arch Klin Chir 1912; 97: 219–248.
2. Hashimoto K. My father and his teacher. Endocr J 2002; 49: 389–391.
3. Amino N, Tada H, Hidaka Y, et al. Hashimoto's disease and Dr Hakaru Hashimoto. Endocr J 2002; 49: 393–397.
4. Satoh H. The history of Hashimoto disease: The establishment of a new diagnosis "Hashimoto disease" with a biography of Hakaru Hashimoto and a brief history of Fukuoka Medical College. In: Commemorative article of a centennial of Hashimoto disease in the Bulletin of the 1st Department of Surgery, Kyushu University, 2011; pp. 9–21.
5. Riedel BM. Die chronische zur Bildung eisenharter Tumoren führende Entzündung der Schilddrüse. Verh Ges Chir 1896; 25: 101–105.
6. Graham A. Riedel's struma in contrast to struma lymphomatosa (Hashimoto). West J Surg 1931; 39: 681–689.
7. Rose NR, Witebsky E. Studies on organ specificity: V. Changes in the thyroid glands of rabbits following active immunization with rabbit thyroid extracts. J Immunol 1956; 76: 417–427.
8. Witebsky E, Rose NR, Paine JR, et al. Thyroid-specific autoantibodies. Ann N Y Acad Sci 1957; 69: 669–677.
9. Campbell PN, Doniach D, Hudson RV, et al. Auto-antibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre). Lancet 1956; 271: 820–821.
10. Doniach D, Roitt IM. Hakaru Hashimoto. Lancet 1962; 1074.

UDK 616.5-006.8-07(091)
COBISS.SR-ID 222037516

ISSN 0350-2899. - God. 41, br. 1 (2016), str. 57-61.

RAZVOJNI PUT DIJAGNOSTIKE MELANOMA, OD „NOLI ME TANGERE” DO DERMOSKOPIJE

DEVELOPMENT OF DIAGNOSTIC METHODS OF MALIGNANT MELANOMA FROM “NOLI ME TANGERE” TO DERMOSCOPY

Svetlana Rogožarski (1), Slobodan Ovuka (2), Suzana Veličković (1)

(1) DOM ZDRAVLJA PANČEVO, SLUŽBA ZA ZDRAVSTVENU ZAŠТИTU ODRASLIH, (2) DOM ZDRAVLJA PANČEVO, SLUŽBA ZA ZDRAVSTVENU ZAŠТИTU ŽENA

Sažetak: Prvi opis promene na koži sumnjive na melanom dao je otac medicine Hipokrat u 5. veku p. n. e. Tokom veka, razvojem medicine prihvata se čuvena Biblijska sentencija „noli me tangere”, koja znači: „ne diraj me”, zbog uverenja da se bolest dodirom može proširiti i pogoršati. Prva mikroskopija krvnih sudova ispod nokta je urađena 1663. (J. C. Kohlhans). Termin melanom uvodi Robert Carsswell 1834. Oliver Pemberton 1858. opisuje 60 bolesnika sa melanomom i uočava pojavu ove bolesti i kod pripadnika crne rase. W. S. Hadley uvodi temelje hirurškog lečenja i oni ostaju skoro pola veka, a zagovaraju široku ekskiziju tumora. Mc Govern, Clarck i Breslow određuju stupnjeve melanoma, a Breslow uvodi i određivanje debljine melanoma kao jednog od primarnih pokazatelja ove bolesti. 1916. C. Zeiss konstruiše prvi biokularni dermatoskop. Osamdesetih godina prošlog veka dijagnostika melanoma doživljava ekspanziju uvođenjem savremene tehnike za pregled, kao i korišćenjem obrazaca za analizu promena, čime se jednostavnije dolazi do dijagnoze melanoma. Krajem devedesetih godina prošlog veka, počinje se sa upotrebom standardnih termina za opis struktura kože, kao i sa upotrebom algoritama za diferentovanje dobroćudnih od zloćudnih melanocitnih kožnih promena. Danas se koriste četiri algoritma za dijagnostikovanje malignih promena – melanoma: ABCD obrazac (Stolz), lista 7 tačaka (Argenziano), Menziesova metoda, analiza struktura (Pehamberger et al., Kenet et al., Argenziano et al.) Sve veća izloženost faktorima rizika, kao i uticaj genetike, postavljaju kao imperativ veću osposobljenost medicinskih profesionalaca u dijagnostici melanoma.

Ključne reči: melanom, istorija, dermoskopija.

Summary: The first description of skin lesions suspicious for melanoma was made by Hippocrates, the father of medicine, in the 5th century BC. The famous Biblical quotation “Noli me tangere” (Do not touch me) was a rule over the centuries, since it was thought that diseases could be spread or get worse by touching. The first nail blood vessels microscopy was done 1663 by J.C.Kohlhans. The term *melanoma* was introduced by Robert Carsswell in 1834. In 1858, Oliver Pemberton described 60 patients with melanoma and noted that the disease is also common among black race people. W.S.Hadley established the surgical treatment that was being implemented for almost a half of century and involved a wide tumour excision. Mc Govern, Clarck and Breslow described the stages of melanoma and Breslow, moreover, introduced the measurement of tumour thickness as a basic parameter of the disease. In 1916 C. Zaiss built a binocular microscope. The diagnosis of melanoma was notably improved in 80's of the last century by introduction of modern examination technologies, as well as using specific paths to analyze the tumour lesion, which all together made easier to come up with the diagnosis of melanoma. The use of standardized terminology for the description of skin structure started at the end of nineties, together with the use of algorithms for the differentiation of benign from malignant melanocytic skin lesions. Nowadays, there are four different algorithms for the diagnosis and determining of malignant melanoma-change: The ABCD rule (Stolz method), 7-point checklist (Argenziano), Menzies' scoring method, Structure analysis (Pehamberger et al, Kenneth et al, Argenziano et al.). The increasing influence of risk factors and the genetics have come to be the imperative for higher qualifications of medical professionals with the aim of early and proper diagnostics of melanoma

Key words: melanoma, history, dermoscopy

Adresa autora: Svetlana Rogožarski, Služba za zdravstvenu zaštitu žena, Dom zdravlja Pančevo, Miloša Obrenovića 2-4, 26 000 Pančevo, Srbija. E-mail: ceca.rogozarski@gmail.com
Rad primljen: 23. 10. 2015. Rad prihvaćen: 22. 12. 2015. Elektronska verzija objavljena: 28. 3. 2016.

UVOD

Prvi opis promene na koži sumnjive na melanom dao je otac medicine Hipokrat u 5. veku p. n. e. [1]. Tokom vekova, razvojem medicine, prihvata se čuvena Biblijka sentencija „noli me tangere”, koja znači: „ne diraj me”, zbog uverenja da se bolest dodirom može proširiti i pogoršati. Smatra se da je ovu rečenicu prvi put izgovorio vaskrsli Isus, nakon što je, po vaskrsnuću, Marija Magdalena pokušala da ga dotakne (Jevangelje po Jovanu 20:17). Tokom vekova je ova sentenca prihvaćena kao medicinska doktrina, da se mladež sumnjiv na melanom ne treba dirati.

Cilj rada: prezentovanje napretka medicine tokom vekova.

METOD RADA: ANALIZA DOKUMENTACIJE

Prva mikroskopija krvnih sudova ispod nokta je urađena 1663. (J. C. Kohlhans). Prvu operaciju melanoma uradio je John Hunter 1787. [2]. On je promenu opisao kao kanceroznu gljivičnu izraslinu. Ova promena je konzervisana i čuva se u Hunterian muzeju Kraljevskog koledža hirurga Engleske. Ova promena je analizirana 1968. god. i ustanovljeno je da se radi o metastatskom melanomu. Jedan od najvažnijih istorijskih zapisa potiče od Williama Norrissa koji je opisao da se melanoza pojavljuje kod bolesnika koji imaju brojne pigmentne promene po koži. Iisticao je naslednu predispoziciju melanoze, a za lečenje je preporučio eksciziju tumora uz dosta okolnoga zdravoga tkiva. Opisao je epidemiološka obeležja, te neka klinička obeležja melanoma, kao i tok bolesti. Iako je W. Norris ceo svoj radni vek posvetio istraživanju melanoma, termin melanom uveo je Robert Carswell 1834. godine. Samuel Kuper je prvi došao do saznanja da je uznapredovali melanom neizlečiva bolest 1840. god. On navodi da pacijenti imaju šansu da prežive ukoliko se bolest rano otkrije ili hirurški leči [3]. Sir James Paget, 1853. godine, u knjizi *Lectures on Surgical Pathology*, opisao je 25 bolesnika s melanoidnim rakom. Zapazio je da bolesnici opisuju pigmentnu promenu koja počinje rasti, a ponekad je pigmentna promena prisutna od rođenja. Takođe, Sir. J. Paget zaslužan je za opis amelanotičnog melanoma [4]. Oliver Pemberton 1858. opisuje 60 bolesnika sa melanomom i uočava pojavu ove bolesti i kod pripadnika crne rase [5]. W. S. Hadley uvodi temelje hirurškog lečenja i oni ostaju skoro pola veka, a zagovaraju široku eksciziju tumora. Mc

Govern, Clark i Breslow daju stupnjeve melanoma, a Breslow uvodi i određivanje debljine melanoma kao jednog od primarnih pokazatelja ove bolesti.

1916. C. Zeiss konstruiše prvi binokularni dermatoskop. William Sampson Handley je u Lancetu 1907. godine objavio saznanja i poglede bazirane na temelju obdukcije bolesnika koji je umro od melanoma. Zagovarao je eksciziju širokih rubova zdrave okolne kože, širine 3–5cm, te eksciziju fascije i mišića [6]. Takve preporuke zadržale su se sledećih 50 godina, iako je W. Handley do 1935. godine lečio samo 8 do 10 bolesnika s melanomom, od kojih su 3 bolesnika imali dugoročno preživljavanje. 1916. konstruiše se prvi binokularni dermatoskop – C. Zeiss.

1920. I. Saphier: Dermoskopija se kao termin prvi put koristi kod pregleda kapilara normalne i obolele kože. Patolog dr Sophie Spitz i njezin suprug Arthur Allen opisali su 1948. godine poseban oblik mladeža kod dece, koji se može zamjeniti s melanomom. U čast S. Spizza, danas se taj nevus naziva Spitz nevus. Navedeni autori opisali su po prvi put ulceraciju melanoma [7].

1951. L. Goldman: Prva analiza mladeža i melanoma sa upotrebom monookularnog epiluminescentnog alata [8]. 1958. L. Goldman: Prvi portabl dermoskop. 1981. P. Fritsch and R. Pechlaner: Prva sistematizacija dobroćudnih i zloćudnih melanocitnih promena na bazi različitih pigmentnih karakteristika. 1987. H. Pehamberger Steiner and Wolff: Analiza struktura – prvi analitički algoritam za pigmentne kožne promene.

1989. H. P. Soyer et al: Prva komparacija dermoskopskih struktura sa histopatologijom.

1990. F. A. Bahmer et al: Prva sistematizovana terminologija površne mikroskopije koja je bazirana na osnovu sastanka u Hamburgu održanog u novembru 1989.

1991. J. Kreusch and G. Rassner: Prvi publikovani dermoskopski atlas. Alexander Breslow, profesor patologije iz Washingtona, ostvario je ogroman doprinos u istraživanju kožnog melanoma, uvođenjem određivanja debljine melanoma kao primarnog prognostičkog pokazatelja lokalizovanog melanoma [9]. Multinacionalna studija, koja je obuhvatila 284 bolesnika s melanomom iz Registra bolesnika s melanomom Svetske zdravstvene organizacije, pokazala je 1978. godine da je debljina melanoma bolji pokazatelj

metastaziranja i petogodišnjeg preživljavanja od bilo kojeg drugog patohistološkog pokazatelja.

1992. Morton uvodi biopsiju sentinel limfnog čvora, čime započinje novo razdoblje dijagnostike i lečenja metastatskih promena [10].

1994. W. Stoltz et al: ABCD pravilo dermoskopije je prezentovan kao novi, praktični, analitički metod u ranoj dijagnostici melanoma.

1997. S. Menzies et al: Personalni algoritam za detekciju melanoma pod nazivom Menziesov metod [11].

1998. G. Argenziano et al: Personalni algoritam za detekciju melanoma pod nazivom „Lista 7 tačaka“.

2001. (Rim): Osnivački kongres dermoskopije kao metode (Prvi svetski dermoskopski kongres).

2002. Osnovano je Udruženje za dermoskopiju Srbije (UDS).

2003. Osnovano je Internacionalno dermoskopsko društvo (IDS).

Koža je, kao najveći organ, oduvek bila predmet velikog interesovanja i proučavanja. Etiologija nastanka melanoma je multifaktorijalna, te se, pored genetskog nasleđa, kao uzroci nastanka navode i: faktori sredine (UV zračenje, kumulativno dejstvo opekontina tokom života, jer je koža organ koji pamti), fototip kože, veliki broj nevusa (preko 100, čak i podaci od preko 50 nevusa po telu). Prisutnost više od dva nabrojana rizična faktora uvećava rizik 4 puta, a više od 3 faktora uvećavaju rizik 20 puta. Petogodišnje preživljavanje, ako se bolest otkrije u ranoj fazi, je oko 90%, a ukoliko se bolest regionalno proširila, taj broj pada na oko 60%. Procenat petogodišnjeg preživljavanja kod pacijenta sa udaljenim metastazama pada na 15–20%. Melanom nastaje malignom alteracijom melanocita, u 30% slučajeva kod postojećeg, urođenog mladeža, a u 70% slučajeva na neizmenjenoj koži [12].

U periodu 1960–1970. dijagnoza melanoma se zasnivala na kliničkoj dijagnozi baziranoj na simptomima: promena veličine mladeža, bol, svrab, curenje, promena boje, povređivanja i sl. Uvođenjem dermoskopije, kao neinvazivne površinske mikroskopije kože, kao i formiranjem algoritama za dijagnostiku, tabu „noli me tangere“ polako počinje da se odbacuje. Napredak tehnike omogućio je da se uvede teledermoskopija, kao savremena metoda kojom se promena snimljena dermoskopom povezanim sa računaram, analizira na veoma velikom

uvećanju. Posebno konstruisani softveri omogućavaju analizu promena uz upotrebu dijagnostičkih skorova. Tako analizirana promena se uvek elektronskim putem može poslati na sekundarno mišljenje dermatologu, plastičnom hirurgu ili onkologu. Tačnost kliničkog pregleda je oko 60%, što se dermoskopskim pregledom povećava na oko 80%. Dermoskopija danas ima veoma široku primenu, bilo da se radi o klasičnoj ili teledermoskopiji. Teledermoskopija (digitalna dermoskopija) omogućava veoma dobru dijagnostiku, ali i veoma dobro praćenje bolesti. Upotreboom dermoskopije otkriva se novi svet struktura i boja do tada nevidljiv golinom okom. Posebno je važno da se strukture vidljive pod dermatoskopom pravilno interpretiraju, ali i da se svakoj viđenoj pojavi da odgovarajući značaj. Radi pravilne interpretacije rezultata, razvijeni su algoritmi. Njima je tačno utvrđeno kako se vrednuje svaka pojava i kako se svi dobijeni rezultati skoriraju. Prvi korak u dermoskopiji jeste analiza promene i definisanje da li se radi o melanocitnoj ili nemelanocitnoj promeni. U drugom koraku se vrši diferentovanje melanocitnih promena na maligne i benigne.

Melanocitne promene moraju sadržati jednu od navedenih karakteristika: pigmentna mreža, agregacija globule, grančice, homogena plava pigmentacija, paralelne strukture. Promene se analiziraju korišćenjem obrazaca:

1. ABCDE obrazac: ovaj obrazac je pokazao 65–80% senzitivnosti, zbog toga što ne prepoznaje da mali melanomi (ispod 5 mm), mogu imati homogene boje, te će se lažno prezentovati kao benigni. Dodavanje kriterijuma E povećalo je senzitivnost ovoga obrasca za 3–8% u dijagnostikovanju melanoma [13].

A-asimetrija podrazumeva kako unutrašnju asimetriju struktura, tako i spoljni asimetriju, u odnosu na dve ose povućene kroz centar promene pod uglom od 90 stepeni.

B-ivice (border): ovde se prati prekid ivica koji podrazumeva nagli prekid melanocitnih struktura i boja, kako na samoj ivici lezije, tako i u njoj, u 8 polja koja dobijamo tako što kroz sredinu polja dobijenih sa prethodne dve ose (kod asimetrije) povlačimo još 2 ose.

C-boja (color) podrazumeva prisustvo jedne od 6 boja: crvene, bele, crne, svetlo-braon, tamno-braon, plavo-sive.

D-dijametar: različite dermoskopske strukture karakterišu melanocitnu leziju, a to su: pigmentna mreža, grančice, tačke, kapi (globule) i homogena pigmentacija. Da bi se okarakterisalo postojanje homogene pigmentacije, potrebno je da najmanje 10% melanocitne lezije u kontinuitetu bude homogeno. Najmanje 3 tačke ili grančice je potrebno jasno uočiti da bi se potvrdilo njihovo postojanje u melanocitnoj leziji, dok je samo jedna jasno uočljiva globula za to dovoljna.

E-elevacija promene: ako je TDS (totalni dermoskopski skor) manji od 4,75 -promena je benigna; ako je TDS u rasponu od 4,75-5,45 -postoji sumnja; ako je TDS veći ili jednak 5,45 -veoma suspektno na melanoma.

Formula za proračunavanje totalnog dermoskopskog skora -TDS:

$$TDS = A \text{ skor} \times 1,30 + B \text{ skor} \times 0,10 + C \text{ skor} \times 0,50 + D \text{ skor} \times 0,50$$

Skor skala.

Kriterijumi	SKOR	Faktor značaja	Formula	Dermoskopski skor
A	0-2	1,30	A skor x1,30	0,00-2,60
B	0-8	0,10	B skor x0,10	0,00-0,80
C	1-6	0,50	C skor x0,50	0,50-3,00
D	1-5	0,50	D skor x0,50	0,50-2,50

2. Analiza obrazaca – Menziesov metod [14]. Ovaj metod je dobar za dijagnostikovanje ranih melanoma, odnosno za melanome koji imaju malo karakteristika za malignitet.

Postoje dve vrste karakteristika koje se prate:

1. Negativne karakteristike (ukoliko su zadovoljena oba uslova, promena se više ne razmatra):

- simetričan obrazac pigmentacije,
- prisustvo samo jedne boje (ovde bela boja ne postoji u skoru).

2. Pozitivne karakteristike:

- plavo-beli veo,
- multiple braon tačke,
- pseudopode,
- radikalno širenje,
- periferne crne tačke ili globule,
- depigmentacije slične ožiljku,
- multiple boje (crna, siva, plava, tamno-braon, svetlo-braon, crvena),
- plavo sive tačke (peppering-biber),
- zadebljana, proširena mreža.

Ukoliko je zadovoljen jedan uslov, postoji sumnjivost na melanom.

3. Lista 7 tačaka (7 points checklist, Argenziano)[15]:

A. Glavni kriterijumi – svaki od njih nosi po 2 boda:

- atipična pigmentna mreža,
- plavo-beli veo,
- atipične vaskularne strukture,

B. Sporedni kriterijumi – svaki od njih nosi po 1 bod:

- iregularne grančice,

- iregularne globule i tačke,
- iregularne mrlje,
- regresivne strukture.

Ukoliko je skor >3, promena je sumnjiva na melanom.

4. Analiza struktura [16]:

- retikularni obrazac,
- globularni obrazac,
- kaldrmasti obrazac,
- homogeni obrazac,
- obrazac eksplodirajuća zvezda,
- paralelna struktura,
- multikomponentna struktura,
- nespecifična struktura.

Velika pažnja se tokom analize struktura obraća na poslednja tri obrasca. Ukoliko se uoče paralelne strukture na akralnim predelima (dlanovi, tabani, listovi), ove strukture mogu biti suspektne na melanom i zahtevaju dalju analizu. Takođe, nalaz multikomponentnih struktura (kombinacija 3 ili više gore navedenih struktura) pobuđuje sumnju na melanom.

Nespecifične strukture (pigmentna lezija bez gore navedenih struktura), takođe su veoma sumnjive na melanom.

ZAKLJUČAK

Razvojni put dijagnostike melanoma kroz vekove je spor u odnosu na napredak u dijagnostikovanju drugih bolesti. Dvadeseti vek je naročito dao veliki pomak uvođenjem dermoskopije u savremenu dijagnostiku. Sama činjenica da je petogodišnje preživljavanje preko

90% ukoliko se bolest na vreme otkrije, ukazuje na značaj uvođenja ove dijagnostičke procedure. Zbog toga se veliki akcenat stavlja na primarnu i sekundarnu prevenciju, kao i na edukaciju što većeg broja lekara za dijagnostiku ove bolesti.

LITERATURA

1. Urteaga O, Pack GT. On the antiquity of melanoma. Cancer. 1966; 19 (5): 607–10.
2. McLeod GR, Davis NC, Sober AJ. A history of melanoma. From Hunter to Clark. U: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong SJ, ur. Melanoma. St. Louis, Missouri: Quality Medical Publishing Inc. 2003; 1–12.
3. Samuel C. First lines of theory of practice of surgery. London: Longman, Orme Brown, Green and Longman; 1840.
4. Paget J. Lectures on Surgical Pathology. 2. izd. London: Green and Longman; 1853.
5. Pemberton O. Observation on the History, Pathology and Treatment of Cancerous Diseases. London: Churchill J; 1858.
6. Handley W. The pathology of melanocytic growths in relation to their operative treatment. Lancet Oncol. 1907; 1: 927–33.
7. Shapiro PE. Who was Sophie Spitz? The woman behind the eponym. Am J Dermatopathol. 1992; 14 (5): 442–6.
8. Koruga Đ. Rana dijagnostika melanoma I carcinoma, dermoskopija hadout11 2012/2013.
9. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. Ann Surg. 1970; 172 (5): 902–8.
10. Morton DL, Wen DR, Wong JH i sur. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg. 1992; 127 (4): 392–9.
11. Menyies et all. Method for the diagnosis of melanoma. Arch Dermatol. 1996) Available on web location: <http://www.dermoscopy.org/consensus/2c.asp>
12. Ernstoff MS. Melanoma. Screening and education. Clin. plast surgery 2000; 27 (3): 317–22.
13. Argenziano G, Soyer P. Dermoscopy of pigmented skin lesion – a valuable tool for early diagnosis of melanoma. Lancet onkol. 2001; 2 (7).
14. Menzies SW, Ingvar C, Crotty KA, McCarthy WH. Frequency and morphologic characteristics of invasive melanomas lacking specific surface microscopic features. Arch dermatol 1996; 132: 1178–82.
15. Bahmer FA, Fritsch P, Kreutsch J et all. Diagnostic criteria in epiluminiscence microscopy. Concensus meeting of the professional committee of analytic morphology of the society of Dermatologic Research, 17. November 1989. in Hamburg. Hautarzt, 1990; 41: 513–14.
16. Braun R. P, Rabinovitz H. S, Oliviero M, Kopf A. W, Saurat J. H. Dermoscopy of pigmented skin lesions, J. Am. Acad. Dermatol. 52 (2005); 109–121.

UPUTSTVO SARADNICIMA

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

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

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

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

TEHNIČKI ZAHTEVI

Rukopisi se prilažu isključivo u elektronskoj formi. Rukopise u elektronskoj verziji slati na e-mail adresu: tmgglasnik@gmail.com

Elektronski oblik rukopisa treba da bude u Microsoft Office Word programu (sa ekstenzionom .doc, ili .docx) i treba da sadrži završnu verziju rukopisa. Celokupni tekst, reference, tabele i naslovi tabela i slike i legende slika treba da budu u jednom dokumentu.

Najbolje je ime fajla formirati prema prezimenu prvog autora, jednoj ključnoj reči i tipu rada (na primer: paunkovic_tiroidea_originalni.doc).

Koristite font Times New Roman, veličine 12 p. Paragraf pišite tako da se ravna samo leva ivica (Alignment left). Ne delite reči na slogove na kraju reda. Ubacite samo jedno prazno mesto posle znaka interpunkcije. Ostavite da naslovi i podnaslovi budu poravnati uz levu ivicu. Koristite podebljana (bold) slova, kurziv (italic), sub i superscript i podvučena slova samo gde je to neophodno. Tabele, slike i grafikone možete umetnuti u tekst na mestu gde treba da se pojave u radu. Prihvatlji formati za tabele, grafikone, ilustracije i fotografije su doc, xls, jpeg, gif i npg.

OBIM RUKOPISA

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

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

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

Člancima iz istorije medicine i zdravstvene culture rasvetjavaju se određeni aspekti medicinske prakse u prošlosti. Dužina teksta može biti do 3500 reči (12 stranica).

Objavljaju se i kratki prilozi iz oblasti medicinske prakse (dijagnostika, terapija, primedbe, predlozi i mišljenja o metodološkom problem itd), kao i prikazi sa različitim medicinskim sastanakima, simpozijuma i kongresa u zemlji i inostranstvu, prikazi knjiga i prikazi članaka iz stranih časopisa (do 1000 reči, 1–2 tabele ili slike, do 5 referenci (do 3 stranice teksta).

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

Po narudžbini redakcije, ili u dogovoru sa redakcijom objavljaju se i radovi didaktičkog karaktera.

PRIPREMA RUKOPISA

Tekst rada sadrži u prvom redu naslov rada na srpskom jeziku, u drugom redu naslov rada na engleskom jeziku, u narednim redovima: puna imena i prezimena autora i svih koautora; naziv, mesto i adresu institucija iz kojih je autor i koautori (brojevima u zagradi povezati imena autora); eventualnu zahvalnost za pomoć u izradi rada; predlog kategorije rukopisa (originalni rad, pregledni članak, prikaz bolesnika i dr); ime i prezime, godinu rođenja autora i svih koautora; punu adresu, broj telefona i faksa, kao i e-mail autora za korespondenciju. Sledi sažetak na srpskom jeziku (najbolje do 300 reči). Sažetak ne može imati fusnote, tabele, slike, niti reference. Sažetak treba da sadrži cilj istraživanja, materijal i metode, rezultate i zaključke rada i treba da bude napisan u jednom paragrafu, bez podnaslova. U njemu ne smeju biti tvrdnje kojih nema u tekstu članka. Mora biti napisan tako da i obrazovani nestručnjak može iz njega razumeti sadržaj članka. Posle sažetka napisati 3 do 8 ključnih reči na srpskom jeziku. Nakon sažetka na srpskom jeziku, napisati sažetak na engleskom jeziku (Summary) kao doslovan prevod sažetka na srpskom i 3 do 8 ključnih reči na engleskom jeziku (key words). Sledi uvod (sa istoimenim podnaslovom) koji mora biti kratak, sa kratkim pregledom literature o datom problemu i sa jasno izloženim ciljem članka u posebnom paragrafu na kraju uvoda. Poglavlje o materijalu i metodama (sa istoimenim podnaslovom) mora sadržati dovoljno podataka da bi drugi istraživači mogli ponoviti slično istraživanje bez dodatnih informacija. Imena bolesnika i brojeve istorija bolesti ne treba koristiti, kao ni druge detalje koje bi pomogli identifikaciji bolesnika. Treba navesti imena aparata, softvera i statističkih metoda koje su korišćene. Rezultate (sa istoimenim podnaslovom) prikažite jasno i sažeto. Ne treba iste podatke prikazivati i u tabelama i na grafikonima. U diskusiji (sa istoimenim podnaslovom) treba raspravljati o tumačenju rezultata, njihovom značenju u poređenju sa drugim, sličnim istraživanjima i u skladu sa

postavljenim hipotezama istraživanja. Ne treba ponavljati već napisane rezultate. Zaključke (sa istoimenim podnaslovom) treba dati na kraju diskusije, ili u posebnom poglavlju.

Svaka tabela, grafikon, ili ilustracija mora biti razumljiva sama po sebi, tj. i bez čitanja teksta u rukopisu. Iznad tabele, grafikona, ili slike treba da stoji redni broj i naslov. Legendu staviti u fusnotu ispod tabele, grafikona, ili slike i tu objasniti sve nestandardne skraćenice. Ilustracije (slike) moraju biti oštре i kontrastne, ne veće od 1024x768 piksela. Broj slika treba ograničiti na najnužnije (u principu ne više od 4–5). Ukoliko se slika, tabela, ili grafikon preuzima sa interneta, ili nekog drugog izvora, potrebno je navesti izvor. Naslove i tekst u tabelama, grafikonima i tekstu i slike dati na srpskom i na engleskom jeziku.

NAVOĐENJE LITERATURE

Na kraju rada napisati spisak citirane literature, koja treba da bude što aktuelnija i većina referenci ne treba da bude starija od 5 godina. Reference se numerišu redosledom pojave u tekstu. Reference u tekstu obeležiti arapskim brojem u uglastoj zagradi [...]. U literaturi se nabrala prvih 6 autora citiranog članka, a potom se piše „et al“. Imena časopisa se mogu skraćivati samo kao u Index Medicus. Skraćenica časopisa se može naći preko web sajta: <http://www.nlm.nih.gov/>. Ako se ne zna skraćenica, ime časopisa navesti u celini. Literatura se navodi na sledeći način:

Članci u časopisu

Standardni članak u časopisu:

Gao SR, McGarry M, Ferrier TL, Pallante B, Gasparrini B, Fletcher JR, et al. Effect of cell confluence on production of cloned mice using an inbred embryonic stem cell line. Biol Reprod. 2003; 68 (2): 595–603.

Organizacija kao autor:

WHO collaborative study team on the role of breastfeeding on the prevention of infant mortality. Efect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis. Lancet. 2000; 355: 451–5.

Nisu navedeni autori:

Coffe drinking and cancer of the pancreas [editorial]. BMJ. 1981; 283: 628.

Volumen sa suplementom:

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun.* 1988; 20 Suppl 5: 75–8.

Knjige i druge monografije

Autor je osoba(e):

Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 3rd ed. St. Louis: Mosby; 2004.

Urednik(ci) kao autori:

Brown AM, Stubbs DW, editors. Medical physiology. New York: Wiley; 1983.

Poglavlje u knjizi:

Blaxter PS, Farnsworth TP. Social health and class inequalities. In: Carter C, Peel JR, editors. Equalities and inequalities in health. 2nd ed. London: Academic Press; 1976. p. 165–78.

Saopštenja sa sastanaka:

Harris AH, editor. Economics and health: 1997: Proceedings of the 19th Australian Conference of Health Economists; 1997 Sep 13-14; Sydney, Australia. Kensington, N.S.W.: School of Health Services Management, University of New South Wales; 1998.

Članci sa konferencija:

Anderson JC. Current status of chorion villus biopsy. In: Tudenhope D, Chenoweth J, editors. Proceedings of the 4th Congress of the Australian Perinatal Society; 1986: Brisbane, Queensland: Australian Perinatal Society; 1987. p. 190-6.

Disertacija:

Cairns RB. Infrared spectroscopic studies of solid oxygen. Dissertation. Berkley, California: University of California, 1965.

Elektronski materijal

Članak u časopisu na internetu:

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs.* 2002;102(6). Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Članak objavljen elektronski pre štampane verzije:

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

CD-ROM:

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

Monografija na internetu:

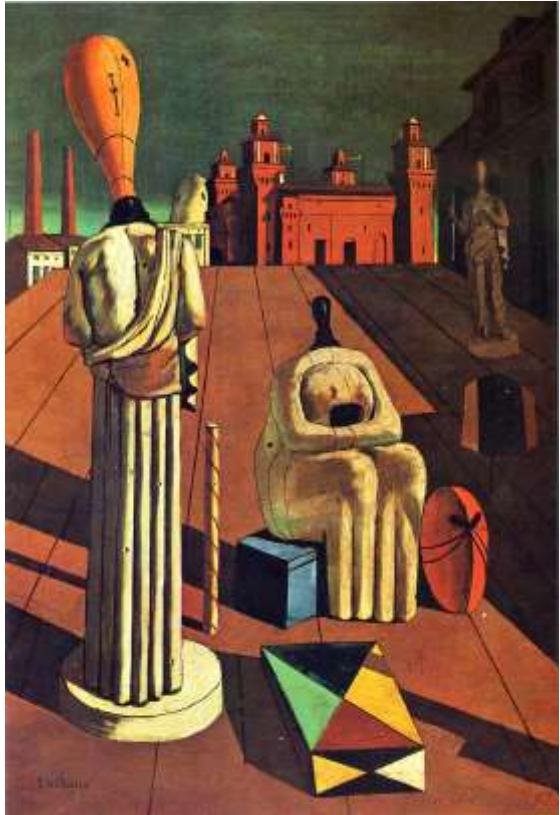
Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer [monograph on the Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>.

Web lokacija:

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

Deo web lokacije:

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



Đorđo de Kiriko
Uznemirajuće muze (*Le Muse inquietanti*),
1916–1918.
Ulje na platnu
Privatna kolekcija

Preispitivanje veze između stvarnog i nestvarnog, potraga za metafizičkim svetom, enigma života jedni su od osnovnih motiva De Kirikovog slikarstva posle 1910. Tihe, jednostavne, enigmatične scene praznih trgova istorijskih gradova preispituju poimanje stvarnosti. Ovi gradski prostori ne predstavljaju prikaz realnog stanja, već podsećaju na uklete ulice magijskog sveta snova. Kao jedan od glavnih aktera ovih metafizičkih scena javlja se maneken lutka, muza, nem i enigmatičan lik smešten na podijum napuštenog trga. De Kiriko je smatrao da muze predstavljaju inspiraciju koja umetnika navodi da razmišlja izvan realnog sveta, da putuje u metafizički splet sećanja, mitologije i istine.

Klasizam, koji se često javlja u De Kirikovim delima tokom dvadesetih godina dvadesetog veka, bio je veoma popularan u Evropi, ali umetnikova veza sa klasicizmom mnogo je više od prostog trenda u umetnosti. Iskustva stečena u detinjstvu koje je proveo u rodnoj Grčkoj, kao i ljubav prema nemačkom romantizmu, uveli su ga u svet tragedije, enigme i melanholijske. Upleteni u moderan svet, klasični motivi uzrokovali su sukob prošlosti i sadašnjosti stvarajući turbulencije i otkrivajući tugu, izolovanost i nostalгију.

Uznemirajuće muze predstavljene su na trgu u gradu Ferera u kome je umetnik živeo tokom Prvog svetskog rata. Trg je ovičen srednjovekovnim zamkom, zgradom sa lođom iz doba renesanse i savremenom fabrikom, i prošaran dugim senkama grada u sumrak. Vreva gradskog života koja bi se očekivala na gradskom trgu u potpunosti je izostala u ovoj sceni i Ferara je postala samo sećanje na svoju prošlost.

U prvom planu ove scene nalaze se dve statične i neme figure koje odišu mešavinom različitih stilova. Stojeca figura ima glavu maneken lutke koja je pričvršćena na mišićavi torzo klasične skulpture dok njena haljina podseća na dorski stub. Tanki šavovi koji se mogu primetiti na figuri koja sedi ukazuju na činjenicu da se radi o krpenoj lutki pre nego o mermernoj skulpturi. Njena glava je odšrafljena i postavljena uz noge. U dubokoj senci, udaljena od dveju muza jednako je statična figura Apolona, vođe muza, predstavljena kao antička skulptura na pijedestalu. Imajući u vidu melanholično stanje u kome su muze, postavlja se pitanje kuda će ih Apolon odvesti.

Uznemirajuće muze svojom statičnošću, bezličnošću i enigmom uvode nas u svet sa kojim se svakodnevno susrećemo, u kome živimo i koji nas ispunjava, a prema kome se retko ophodimo kao takvom. Duboke senke sumraka postavljaju pitanje kuda će nas noć odvesti, da li će nam muze inspirisati snove, da li će ih Apolon provesti svetovima od kojih toliko bežimo na javi. Pogled nam luta praznim trgovima u potrazi za poznatim, u potrazi za utehom koja će nas spasiti neizvesnosti putovanja svakodnevice u koje se upuštamo nikada dovoljno pripremljeni, stalno razmišljajući o pređenom putu, o putu koji treba preći i o konačnom odredištu koje ni u snovima ne možemo konačno razotkriti.

Iako De Kiriko sebe nije smatrao nadrealistom, njegova metafizička dela pružala su inspiraciju mnogim umetnicima. Njegovo preispitivanje prirode stvarnosti, poznavanje filozofije i psihologije podarilo mu je sposobnost da rojeve misli o metafizičkom svetu pretoči u slike koje već čitav vek podstiču nove misli o svetu koji postoji izvan stvarnog sveta u kome živimo, misli o svetu koji čini suštinu našeg postojanja i koji nas nagoni da nastavimo putovanja željni života u novim svetovima.

Ada Vlajić,
Istoričar umetnosti