

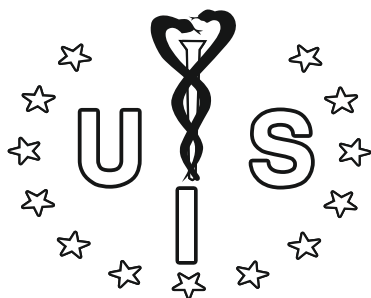
INTERNIST

**NAUČNI ČASOPIS
UDRUŽENJA INTERNISTA SRBIJE**

**SCIENTIFIC JOURNAL
OF SERBIAN ASSOCIATION OF INTERNAL MEDICINE**

VOLUME 8, OKTOBAR 2016, BROJ 1

ISSN 1821-0872



INTERNIST

**NAUČNI ČASOPIS
UDRUŽENJA INTERNISTA SRBIJE**

**SCIENTIFIC JOURNAL
OF SERBIAN ASSOCIATION OF INTERNAL MEDICINE**

VOLUME 8 , OKTOBAR 2016, BROJ 1

Naučni časopis
Udruženja internista Srbije

INTERNIST

Predsednik izdavačkog saveta:
Branko Lović - Predsednik
Udruženja internista Srbije

Glavni urednik:
Aleksandar Nagorni

Zamenik glavnog urednika:
Dragan Lović

Scientific Journal of
Serbian Association of internal medicine

INTERNIST

President of editorial council
Branko Lović
President of the Serbian Association of internal medicine

Editor in Chief:
Aleksandar Nagorni

Assistant Editor in Chief:
Dragan Lović

IZDAVAČKI SAVET / EDITORIAL COUNCIL

Aleksandra ARANĐELOVIĆ
Milika AŠANIN
Branko BELESLIN
Mirjana BOGIĆ
Branka BONAČI-NIKOLIĆ
Mirko BULAJIĆ
Dušica ČELEKETIĆ
Dragomir DAMJANOV
Nemanja DAMJANOV
Ana ĐORĐEVIĆ-DIKIĆ
Aleksandra DUDVARSKI-ILIĆ
Jan Wiliam ELTE (Netherland)
Višeslav HADŽITANOVIĆ
Harry Van HULSTEIJN (Netherland)
Nenad JOKSIMOVIĆ (FYR Macedonia)
Dragana JOVANOVIĆ
Valentin KOKORIN (Russian Federation)
Goran KORAČEVIĆ
Anna KOTULSKA (Poland)
Mirjana KROTIN
Miodrag KRSTIĆ
Eugene Joseph KUCHARZ (Poland)
Katarina LALIĆ
Nebojša LALIĆ
Zorica LAZIĆ
Goran MILAŠINOVIĆ
Branislava MILENKOVIĆ

Tomica MILOŠAVLJEVIĆ
Marija MITIĆ-MILIKIĆ
Radomir NAUMOVIĆ
Ljudmila NAGORNI-OBRAĐOVIĆ
Milan NEDELJKOVIĆ
Ivana NEDELJKOVIĆ
Miodrag OSTOJIĆ
Tatjana PEJČIĆ
Radmila PETROVIĆ
Nada PILIPOVIĆ
Andreas PITTARAS (Greece)
Milica PROSTRAN
Nebojša RADOVANOVIĆ
Sanvila RAŠKOVIĆ
Ivana STANKOVIĆ
Aleksandra STANKOVIĆ
Vesna STOJANOV
Siniša STOJKOVIĆ
Petar SVORCAN
Vesna ŠKODRIĆ-TRIFUNOVIĆ
Davor ŠTIMAC (Croatia)
Ivan TASIĆ
Vesna TOMIĆ-SPIRIĆ
Stevan TRBOJEVIĆ (Bosnia and Herzegovina)
Violeta VUČINIĆ -MIHAJLOVIĆ
Miodrag VUKČEVIĆ
Vladan VUKČEVIĆ
Danijela ZAMAKLAR

UREĐIVAČKI ODBOR / EDITORIAL BOARD

Dušan BASTAĆ
Živoslava BRANKOVIĆ
Zorica CVETKOVIĆ
Nenad CRNČEVIĆ
Vladimir ČOLIĆ
Dragan DJORDJEVIĆ
Dimitrije JANKOVIĆ
Tanja JOZIĆ
Aleksandra MILOŠEVIĆ
Predrag MITROVIĆ
Milan LOVIĆ
Viktor STOIČKOV
Vladan PETROVIĆ
Snežana RALJEVIĆ
Dragan VASIĆ
Marija ZDRAVKOVIĆ
Radmila ŽIVKOVIĆ

Vlasnik i izdavač:
Udruženje internista Srbije
Niš, Jovana Ristića 20-2
www.uis.org.rs

Published by
Serbian Association of internal medicine
Niš, Jovana Ristića 20-2, Serbia
www.uis.org.rs



Milan Lović¹, Ivan Tasić^{1,2}, Dragan Đorđević^{1,2}

¹Institut za lečenje i rehabilitaciju "Niška Banja"

²Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

Rad poslat: 09.3.2016.

Revizija urađena: 29.4.2016.

Rad prihvaćen: 18.5.2016.

OPTIČKA KOHERENTNA TOMOGRAFIJA NASUPROT INTRAVASKULARNOM ULTRAZVUKU

OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY VS INTRAVASCULAR ULTRASOUND

ABSTRACT

The rationale for use of intracoronary physiology assessment and imaging arises from the limitations of coronary angiography. During the past decades, intravascular ultrasound (IVUS) has advanced our understanding of coronary artery disease and facilitated decision-making in percutaneous coronary intervention (PCI). In particular, IVUS has contributed significantly to modern PCI techniques. Optical coherence tomography (OCT) is a new intracoronary imaging modality that provides in vivo high-resolution images of the coronary artery. Furthermore, OCT allows detailed planning of interventional strategies and optimisation before stent deployment, particularly with complex lesions. However, it remains unclear whether OCT is superior to IVUS as an intracoronary imaging modality. This review aims to compare these two intracoronary imaging techniques and the recent evidence for their use in this ever-changing field within interventional cardiology.

Key words: Intravascular ultrasound (IVUS), optical coherence tomography (OCT), intracoronary imaging

Koronarna angiografija i dalje predstavlja zlatni standard u određivanju načina lečenja pacijenata sa koronarnom bolešću, međutim ona ima mnogo ograničenja koja otežavaju preciznu i odgovarajuću procenu tkiva krvnog suda [1, 2]. Naime, koronarografija je u stvari luminografija, ona daje samo otisak onoga što ateroskleroza radi lumenu krvnog suda, pri čemu se sam zid krvnog suda ne vizualizuje. Zbog toga se za ispitivanje karakteristika aterosklerotičkog plaka, kao i regresije i progresije ateroskleroze, ona sve manje koristi. Tu polako, prevlast preuzimaju intravaskularne imidžing metode: intravaskularni ultrazvuk i optička koherentna tomografija.

Intravaskularni ultrazvuk (IVUS) je tokom proteklih dvadeset pet godina postao najčešće korišćena intravaskularna imidžing metoda. Ovom metodom moguće je direktno oceniti procenat suženja arterije, izmeriti veličinu plaka i oceniti njegove karakteristike. IVUS koristi katetere na čijem vrhu se nalazi ultrazvučni kristal koji endoluminalno vizualizuje krvni sud; sam uređaj se sastoji od fleksibilnog monorail katetera sa ultrazvučnim transduserom na vrhu koji emituje ultrazvučne talase u opsegu 10-40 MHz i elektronske konzole za rekonstrukciju slike. Posle refleksije od tkiva deo ultrazvučne energije se vraća u transduser i konvertuje u sliku [3]. Postoje dva modaliteta transdjusera za kliničku

upotrebu: transduser koji se mehanički rotira i transduser koji se elektronskim putem kontroliše. Mehanički transduser koristi jedan kristal na rotacionom uređaju (1800 obrtaja/min) koji šalje i prima ultrazvučne impulse i na taj način omogućava da se vizualizuje poprečni presek celog krvnog suda; omogućavajući bolji kvalitet slike (u poređenju sa drugim modalitetom IVUS) kvalitet slike 100-150 nm. Glavni nedostatak mehaničkog transdjusera je centralno navođeni kateter koji smanjuje fleksibilnost i sprečava upotrebu žice vodiča [4]; takođe kao nedostatak ovog modaliteta je potreba za stalnim ispiranjem katetera fiziološkim rastvorom da bi se obezbedio tečni put za ultrazvučni talas. Kateteri kod IVUS-a koji se elektronski kontroliše koriste multiple transdjuserske elemente koji su prstenasto raspoređeni duž katetera. Svaki element šalje i prima ultrazvučne signale iz jednog sektora a više sektora se objedinjuje da bi se dobila slika poprečnog preseka krvnog suda. Međutim njihovo funkcionisanje je otežano komplikovanim podešavanjem, koje zahteva detaljno programiranje [4]. Intrakoronarni imidžing koronarnog krvnog suda od strane IVUS se izvodi korišćenjem standardnih koronarnih interventnih tehnika i opreme. Heparin i nitroglicerina intravenozno se rutinski primenjuju pre procedure. IVUS kateter se onda automatski povlači unazad (obično brzinom 0,5-1 mm/s) ili manuelno od strane

operatora. Treba naglasiti, da ultrazvučni talasi prolaze kroz vodu i krv bez odsjaja, te nije potrebna preparacija koronarnog krvnog suda tokom ovog snimanja [5].

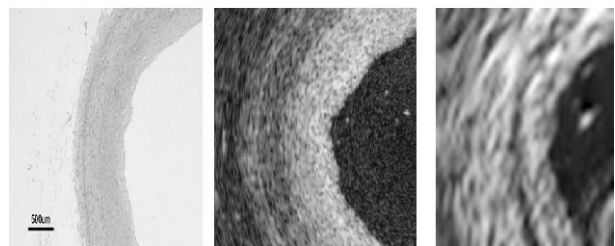
Optička koherentna tomografija (OCT) visoko rezolutivna imidžing tehnika je snimanje analogno ultrazvučnom snimanju, stom razlikom što koristi svetlost umesto ultrazvuka. Koristi se svetlost talasne dužine 400-800 nm, koja je po talasnoj dužini približna infracrvenoj svetlosti, jer ona ima optimalan odnos refleksije i apsorpcije u tkivima. Visoka rezolucija OCT je omogućila upotrebu ove tehnologije i za kliničke i za istraživačke svrhe [6]. Pošto brzina svetlosti ne dozvoljava merenje kašnjenja odbijenog signala, to su razvijene dve interferometrijske metode kojima se analizira odbijeni svetlosni signal, to su metoda vremenskih i metoda frekventnih domena. Trenutni OCT kateteri su veličine 3,2 frenča, fleksibilni kratki monorail sistem sa optičkim emitovanim transdjuser koji emituje svetlost približno infra-crvenoj. Za razliku od IVUS katetera, transdjuser OCT katetera leži dvadeset milimetara iza distalnog markera. Transdjuser sadrži optička vlakna sa mikrosočivima u transdjuseru koji se postavlja iznad ciljane lezije duž standardne žice vodiča. Kateter OCT se ne pomera u toku formiranja slike umesto toga transdjuser se pomera unutar centralnog dela katetera. Kateter ima automatski pulbek sistem sa brzinom 25 mm po sekundi sa rasponom slike od 50-70 mm. Pošto krv lako resorbuje izvor svetlosti postoji potreba za koronarnu pripremu pre formiranja slika; koristi se čisti kontrast kako bi se koronarna arterija pripremila za snimanje a krv se u potpunosti uklanja; pri čemu levi koronarni sistem zahtevaju 10-14 mls a desna 8-10 mls [5] (tabela br. 1).

Tabela 1. Tehničke karakteristike intavaskularnog ultrazvuka i optičke koherentne tomografije

	IVUS	OCT
TEHNOLOGIJA	ultrazvuk	svetlost
UPOTREBA KONTRASTA	ne	da
DUBINA PENETRACIJE (mm)	10.0	1.0-2.0
KVALITET SLIKE (LINIJA/FREIM)	256	500
AKSIJALNA REZOLUCIJA (μm)	100-150	12-15
LATERALNA REZOLUCIJA (μm)	150-300	19
BRZINA SNIMANJA (mm/s)	0.5-1.0	20.0

Bezbednost u korišćenju OCT vs IVUS: Postoje čvrsti dokazi o bezbednoj primeni IVUS [7]. Glavne komplikacije (kao što je disekcija arterije) su prijavljene u manje od 0,5% slučajeva. Komplikacije u vidu tranzitorne ishemije uglavnom se javljaju zbog koronarnog spazma [4]. Relativno mala energija korišćenja OCT (5,0-8,0 mV) ne uzrokuje ni funkcionalna ni strukturalna oštećenja tkiva krvnog suda. Glavni koncept bezbednosti OCT je upotreba bolusa kontrasta u pripremi koronarne arterije; međutim studije su pokazale da nijedan pacijent nije imao za posledicu kontrastom uzrokovanu nefropatiju, ali postoji relativno mali rizik koronarnog spazma i pojave EKG promena tokom ubrizgavanja kontrasta [8].

OCT vs IVUS u određivanju morfologije arterije: OCT se dokazao kao moćno sredstvo u vizualizaciji koronarne anatomije. Zbog svoje superiornije rezolucije OCT ima mogućnost da spozna patologiju koja ne može biti prepoznata od IVUS. Na primer intimalno zadebljanje je rana faza ateroskleroze i pruža važne prognostičke informacije [9-10]. IVUS ne može direktnim putem izmeriti zadebljanje intime, zbog svoje nemogućnosti da indentifikuje granicu intime i medije [11]. OCT je preciznija u određivanju debljine medije i intime nego IVUS i može da vizualizuje zadebljanje intime, hiperplaziju intime i unutrašnju i spoljašnju elastičnu laminu [12, 13]. Međutim u prisutvu zadebljalog plaka OCT ima manju dubinu penetracije da bi vizualizovao spoljnu elastičnu laminu, dok IVUS to može sa lakoćom [14]. Stoga zadebljanja plaka, koji je važan prediktor kliničkog ishoda lakše se indentifikuje IVUS-om (slika br. 1).



Slika 1. Poprečni presek koronarne arterije: histološki, optičkom koherentnom tomografijom i intravaskularnim ultrazvukom

OCT vs IVUS u određivanju sastava plaka: I IVUS i OCT su efektivni u određivanju sastava plaka. U početku prve generacije IVUS su bile ograničene u proceni unutrašnjeg sastava plaka. Međutim nove generacije IVUS su omogućile da se plak okarakterise kao lipidni, fibrozni ili kalcifikovani [15-16]. Uspešnost OCT u ovom duelu je prvi put opisana 2002 godine kada je Yabushita sa saradnicima pokazao da je OCT visokosenzitivian i specifičan u karakterisanju tipa plaka [17].

OCT ima superiorniju rezoluciju, njegova mogućnost da prepozna mikrostrukture plakova i tkiva koja su kalcifikovana, čine ga superiornijim u odnosu na oba modaliteta IVUS u karakterisanju tipa plakova [12,18-20]. Ova superiornost je naročito očigledna pri indentifikaciji lipidnih plakova [18-19]. Međutim OCT-jeva ograničena dubina penetracije otežava punu kompletnu vizualizaciju velikih plakova i prouzrokuje da OCT povremeno pogrešno klasifikuje debele plakove sa kapom kao fibrozne ili fibrokalcifikovane plakove [18]. Nasuprot tome IVUS može precizno da kvantifikuje velike lipidne bazene i da vizualno predstavi ceo zid krvnog suda, čak i u prisutvu zadebljanja plakova [14].

OCT vs IVUS u određivanju vulnerabilnosti plakova: Ruptura i sledstvena tromboza su glavni uzrok većine akutnih koronarnih sindroma na osnovu autopiskih studija [21-22]. Stoga, indentifikovanje karakteristika plakova koje utiču na vulnerabilnost plakova se pojavljuje kao potencijalno sredstvo u prevenciji akutnih koronarnih sindroma. Patofiziološki vulnerabilni plak je opisan kao hipocelularni, bogat lipidima sa nekrotičnim jezgrom, i pokriven tankom kapom (65 nm). OCT i IVUS imaju različitu snagu prilikom procene vulnerabilnosti. OCT je superiorniji u odnosu na IVUS u vizualizaciji tankog pokrivača [12,23] i takođe je pokazao sposobnost da vizualizuje sastav pokrivača, koji može da utiče na stabilnost kape. Na primer, i sastav kolagena i gustina makrofaga su važni markeri strukturalnog integriteta kape [24-27]. Taerney i sar. su našli da OCT ima potencijal da odredi sastav makrofaga u kapi [27], iako je specifičnost ove tvrdnje nejasna. Nekoliko grupa je takođe pokazalo mogućnost OCT da odredi sastav kolagena u pokrivaču i gustinu glatkih mišića upotrebom polarizacionog-senzitivnog OCT [28-29]. Šta više, OCT sa većom preciznošću određuje plakove bogate lipidima [18-19] i može da vizualizuje i kvalifikuje intrakoronarni tromb [14, 30]. Međutim zbog svoje penetracije IVUS može da ima uvid u zadebljanje plakova i remodelovanje krvnog suda (značajne komponente vulnerabilnosti), dok OCT to ne može. Šta više, nedostatak OCT je to što loše predstavlja regije slabog signala u dubini zida krvnog suda kao nekrotičnu kapu, koje može voditi ka lošoj proceni plakova kao vulnerabilnih [31]. Zbog ovih različitih prednosti, neki autori smatraju da je kombinovanje IVUS i OCT u određivanju vulnerabilnosti plakova superiornija u odnosu na bilo koju drugu tehniku koja se primenjuje sama za sebe [32-33].

OCT vs IVUS u određivanju veličine krvnog suda: Nekoliko studija je upoređivalo merenje lumena krvnog suda između OCT i IVUS, sa oprečnim rezultatima. Kawase i sar. su izvodili merenja na arterijama stentiranih svinja i objavili su

da nema razlike između unutrašnjih površina i volumena između ovih tehnika [34]. Međutim nekoliko drugih studija koje su sprovedene stentiranjem arterija su pronašle minimalne ako ne i nikakvu korelaciju između ova dva modaliteta za merenje lumena [34-36]. U ovim studijama, utvrđeno je da OCT može izmeriti manji minimalni lumen nego li IVUS. Jedan od mogućih razloga ovog razilaženja je mogućnost OCT da vizualizuje lumen-intima unutrašnje površine u poređenju sa IVUS-om [13] i da na taj način omogući OCT-u da vizualizuje prave dimenzije lumena i prouzrokuje da ih IVUS preceni. Ovu teoriju podržava i činjenica da je opšte poznato da IVUS može da preceni površinu lumena u poređenju sa kvantitativnim angiografskim merama [37-38]. Još jedan razlog u ovom razmimoilaženju je činjenica da se većina ovih studija izvodila vremenskim OCT, što zahteva proksimalnu okluziju balonom. Okluzija balonom prouzrokuje smanjenje u pritisku koronarne perfuzije, koje ne može da se nadomesti stalnim infuzijama i tako dovode do delimičnog kolapsa krvnog suda. U prilog ovoj hipotezi Gonzalo i sar. su pokazali da ova tehnika ima uticaj na merenja lumena [39]. Ova studija je pronašla i značajne razlike u minimalnim merama lumena između IVUS i OCT bez okluzije balona. Oni su još više zakomplikovali ovo pitanje time što su došli do zaključka da obe tehnike precenjuju površine lumena u poređenju sa histologijom. Predloženo objašnjenje se svodi da odstranjivanje vodenog sadržaja iz histološkog preparata dovodi do suženja lumena krvnog suda a stoga lažnog smanjivanja lumena krvnog suda. Zbog toga što OCT stalno potcenjuje površinu lumena u poređenju sa IVUS-om, treba biti oprezan pre korišćenja parametara IVUS koji su potvrđeni literaturom da bi se procenila važnost lezije od strane OCT.

Nedavna prospektivna multicentrična studija (OCT poređen sa IVUS-om u proceni koronarne lezije (OPUS-CLASS) studija) je istražila pouzdanost FD-OCT za merenje koronarnih arterija u poređenju sa kvantitativnom koronarnom angiografijom i IVUS. Među sto pacijenata, i FD-OCT i IVUS su pokazale dobru sposobnost reprodukcije, ali varijabilnost između merenja je bila otprilike dva puta veća prilikom merenja IVUS u poređenje sa merenjem FD-OCT(0,32 naspram 0,16 mm²)[40]. Takođe, IVUS je precenio površinu lumena krvnog suda i imao je manju sposobnost reprodukcije od FD-OCT(8,03±0,58 mm² naspram 7,45±0,17 mm²; p 0,001)[40]. FD-OCT je stoga omogućava precizno i kvantitativno merenje dimenzija koronarnih krvnih sudova u kliničkoj praksi.

OCT vs IVUS u perkutanom koronarnom intervenciji: IVUS je zlatni standard za intravaskularni imidžing za vreme perkutanom koronarnim

intervencija i praćenja vaskularnog odgovora na koronarno stentiranje. Međutim, niska rezolucija IVUS i priroda imidžinga baziranog na zvuku ograničava mogućnost preciznije procene fine strukturalne promene i vaskularni odgovor na koronarne stentove (34). Šta više, mogućnost da se proučava zid krvnog suda koji se nalazi na stratovima je otežana zbog refleksije signala koji dopiru sa metalnih stratova [29]. Zbog njegove visoke rezolucije i činjenice da je većina relevantnih struktura u toku ove evaluacije locirana unutar dubine penetracije OCT (manje od 500nm), OCT ima potencijal da bude superiorniji u odnosu na IVUS kod ove populacije pacijenta [41].

OCT vs IVUS u pozicioniranju stenta:

Nepotpuno pozicioniranje stenta se definiše kao odvajanje barem jednog stentovog strata od zida krvnog suda [42]. Nekoliko studija sa IVUS potencira moguću korelaciju između nepotpunog pozicioniranja i tromboze stenta koje bi nakon toga usledila [43-44]. Nedavne studije su pokazale da OCT može da prepozna loše pozicioniranje stentova malih dimenzija, a novije studije su dokazale njegovu superiornost u odnosu na IVUS u vezi sa ovim problemom [44-45]. Međutim dugotrajne kliničke posledice lošeg pozicioniranja stenta, koje su dijagnostifikovane od strane OCT nisu u potpunosti jasne. U svojoj studiji Kume T. i sar. su pronašli da su površine kod skoro svih minimalno loše postavljenih stratova prekrivene neointimom i stoga vrlo retko dovode do klinički signifikantne tromboze. Šta više pronašli su da apozicioniranje stenta koje IVUS nije detektovao može da nestane ili da se smanji u toku praćenja i može da bude benigno [32]. Nasuprot ovome, Ozaki i sar su otkrili da se tromboza stenta može videti u značajno većoj meri kod apozicije stenta detektovane OCT u toku desetomesečnog praćenja [46]. Potrebno je obaviti dugoročne prospektivne studije da bi se dalje utvrdila da li malapozicioniranje stentova koje može da prepozna OCT nosi bilo kakve kliničke posledice.

OCT vs IVUS i stentovi sa otpuštanjem

leka: IVUS je bio ekstenzivno korišćen u proceni neointimalnog pokrivanja mesecima posle perkutane koronarne intervencije [47]. Međutim stent sa oslobađanjem leka (DES) inhibira neointimalnu proliferaciju do te mere da je IVUS ne može otkriti [46]. Nasuprot tome, visoka rezolucija OCT objašnjava vizualizaciju i merenje tankih slojeva neointime koja pokriva stentove [47]. U toku šestomesečnog praćenja tridesetčetiri pacijenata sa DES-om Matsumoto i sar su otkrili da je 65% stratova bilo pokriveno tankom neointimom koja nije mogla biti prepoznata od IVUS(100 nm debljine), sa srednjom debljinom tkiva 52 nm [45]. Studije koje su usledile su pokazale da je OCT superiorniji u odnosu

na IVUS u detekciji malih površina neointime unutar stenta [45]. Zbog svoje visoke rezolucije, kao i zbog mogućnosti da kvantifikuje gustinu neointimalne hiperplazije (NIH) OCT takođe može biti korišćen za kvalitativnu procenu NIH (da odredi da li je homogena, heterogena ili slojevita) [48]. Ovo može biti od pomoći prilikom razumevanja mehanizma nastanka in stent-restenoze. Pokušaj da se IVUS koristi za procenu različite morfologije NIH je dao razočaravajuće rezultate. KWON i sar su pronašli da IVUS ne može da napravi razliku u morfološkim paternama NIH kada je zahvaćeno manje od petnest procenata lumena krvnog suda [48]. Dalje, merenja IVUS imaju umerenu korelaciju sa OCT, i procene koje se razlikuju u otprilike 30% lezija [48]. Međutim ova merenja nisu histološki potvrđena a dugoročni prognostički ishodi su nepoznati, te ova procena ostaje kao predmet daljeg istraživanja.

OCT vs IVUS u eri biorazgradivih stentova:

Uvođenje biorazgradivih stentova predstavlja novu eru u interventnoj kardiologiji. Međutim, sa ovom novom tehnologijom dolaze novi izazovi koji imaju tendenciju da nove stentove prikažu kao sliku. ABSORB stent je translucetni i radiolucetni, i stoga otežava da se ovi stentovi vizualizuju tradicionalnim tehnikama. Nedavne studije su pokazale sposobnost OCT da preciznije prikaže apoziciju stenta i pokrivenost stratova stenta i da demonstrira strukturalne promene u biorazgradivim stentovima tokom vremena [49]. Šta više studija tet a tet koja je uporedila sposobnost da se izmeri dužina stenta, dokazala je da je OCT superiorniji i od IVUS i od kvantitativne angiografije i njegove dimenzije su u skladu sa poznatom dužinom [50]. U ABSORB studiji, OCT je mogla da pokaže uzastopne promene u vizuelnim karakteristikama stratova tokom vremena [51,52], pod pretpostavkom da reflektuju bioresorptivni proces. Međutim u follow up studiji koja je pokušala da dokaže ovu hipotezu Ohsma i sar su došli do zaključka da OCT nije toliko senzitivna da odredi degradaciju polimera zbog nedostatka povezanosti slika dobijenih OCT i histologije [52].

OCT vs IVUS i komplikacije tokom

perkutanih koronarnih intervencija: IVUS je igrao važnu ulogu u razumevanju neuspeha i optimalnih ishoda posle implatacije stenta. Međutim nedostatak rezolucije i artefakti prouzrokovani stratovima stenta otežavaju vizualizaciju malih morfoloških promena u strukturi krvnog suda posle implatacije stenta. Nasuprot ovome visoka rezolucija OCT omogućava vizualizaciju ovih malih defekata, kao što su prolaps tkiva i male disekcije, sa poboljšanom preciznošću u odnosu na IVUS [44-47]. Zbog plitke penetracije veoma često OCT ne može da pruži kompletnu sliku zida, ali zbog izvanredne rezolucije je idealan za identifikaciju intimalnog cepanja i za

suptilno opisivanje morfologije delova bliskih lumenu. IVUS omogućava kompletnu procenu externe lamine elastice i procenu zahvaćenosti krvnog suda [14,53]. Mada intrakoronarne tehnike pružaju jasnu sliku, prema mišljenju pojedinih autora treba ih primenjivati sa velikim oprezom kod pacijenata sa spontanom disekcijom koronarne arterije kako bi se izbeglo dalje oštećenje krvnog suda.

Zaključak

I IVUS i OCT metode su korisni imidžing modaliteti u interventnoj kardiologiji. Sasvim je jasno

da su obe tehnike korisne u dijagnostifikovanju, planiranju i evaluaciji rezultata koronarnih intervencija. Iako superiornija rezolucija OCT omogućava bolju karakterizaciju plaka, procenu veličine krvnog suda i omogućava kratkoročno i dugoročno praćenje koronarnog stentiranja, njena upotreba ne eliminiše u potpunosti potrebu za korišćenjem IVUS imidžing tehnologije. Zbog svoje veće penetracije IVUS je još uvek neophodan za procenu i karakterizaciju plaka, kao i za procenu remodelovanja krvnog suda. Kombinovana upotreba obe metode je preporučena od strane nekih autora radi boljeg sagledavanja karakteristika plaka i procene njegove vulnerabilnosti.

LITERATURA

1. Regar E, Werner F, Siebert U et al. Reproducibility of neointima quantification with motorized intravascular ultrasound pullback in stented coronary arteries. *Am Heart J*, 2000; 139: 632–637.
2. Lermusiaux P, Martinez R, Donadey A et al. Intravascular ultrasound: limitation and prospects. *J Mal Vasc*, 2000; 25: 229–236.
3. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents, *J Am Coll Cardiol*, 2001; 37: 1478–92.4. Nissen SE, Yock P, Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications, *Circulation*, 2001; 103: 604–16.5. Rathod KS, Hamshere SM, Jones DA, Mathur A, Intravascular Ultrasound Versus Optical Coherence Tomography for Coronary Artery Imaging – Apples and Oranges? *Interventional Cardiology Review*, 2015; 10(1): 8–15.
6. Terashima M, Kaneda H, Suzuki T, The Role of Optical Coherence Tomography in Coronary Intervention, *Korean J Intern Med*, 2012; 27: 1–12.
7. Batkoff BW, Linker DT, Safety of intracoronary ultrasound: data from a Multicenter European Registry, *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1996; 38: 238–41.
8. Imola F, Mallus MT, Ramazzotti V et al. Safety and feasibility of frequency domain optical coherence tomography to guide decision making in percutaneous coronary intervention, *EuroIntervention*, 2010; 6: 575–81.
9. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation*. 2001; 103: 2705–2710.
10. Rickenbacher PR, Pinto FJ, Lewis NP, et al. Prognostic importance of intimal thickness as measured by intracoronary ultrasound after cardiac transplantation. *Circulation*. 1995; 92: 3445–3452.
11. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986; 74: 1399–1406.
12. Jang I, Bouma BE, Kang D, et al. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 604–609.
13. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, et al. Assessment of coronary intima-media thickness by optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. *Circ J*. 2005; 69: 903–907.
14. Kubo T, Imanishi T, Takarada S, et al. Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction. Ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 933–939.
15. Murashige A, Hiro T, Fujii T, et al. Detection of lipid-laden atherosclerotic plaque by wavelet analysis of radiofrequency intravascular ultrasound signals: in vitro validation and preliminary in vivo application. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 1954–1960.
16. Kawasaki M, Sano K, Okubo M, et al. Volumetric quantitative analysis of tissue characteristics of coronary plaques after statin therapy using three dimensional integrated backscatter intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 1946–1953.
17. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation*. 2002; 106: 1640–1645.
18. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, et al. Assessment of coronary arterial plaque by optical coherence tomography. *Am J Cardiol*. 2006; 97: 1172–1175.
19. Kawasaki M, Bouma BE, Bressner J, et al. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography and integrated backscatter intravascular ultrasound images for tissue characterization of human coronary plaques. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 81–88.
20. Rieber J, Meissner O, Babaryka G, et al. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography and intravascular ultrasound for the detection and characterization of atherosclerotic plaque composition in ex-vivo coronary specimens: a comparison with histology. *Coron Artery Dis*. 2006; 17: 425–430.
21. Mizuno K, Satomura K, Miyamoto A, et al. Angioscopic evaluation of coronary artery thrombi in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1992; 326: 287–291.
22. Davis MJ. Anatomic feature in victims of sudden coronary death: coronary artery pathology. *Circulation*. 1992; 85: 119–124.
23. Kawasaki M, Hattori A, Ishihara Y, et al. Tissue characterization of coronary plaques and assessment of thickness of fibrous cap using integrated backscatter intravascular ultrasound: comparison with histology and optical coherence tomography. *Circulation J*. 2010; 74: 2641–2648.

24. Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation*. 1994;90:2126-2146.
25. Chen J, Kindt E, Hallak H, et al. Molecular sieving and mass spectroscopy reveal enhanced collagen degradation in rabbit atheroma. *Atherosclerosis*. 2001;159:289-295.
26. Shiomi M, Ito T, Hirouchi Y, Enomoto M. Fibromuscular cap composition is important for the stability of established atherosclerotic plaques in mature WHHL rabbits treated with statin. *Ann NY Acad Sci*. 2001;947:419-423.
27. Tearney GJ, Yabushita H, Houser SL, et al. Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography. *Circulation*. 2003;107:113-119.
28. Cilingiroglu M, Oh JH, Sugunan B, et al. Detection of vulnerable plaque in a murine model of atherosclerosis with optical coherence tomography. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;67:915-923.
29. Giattina S, Courtney B, Herz P, et al. Assessment of coronary plaque collagen with polarization sensitive optical coherence tomography (PS-OCT). *Int J Cardiol*. 2006;107:400-409.
30. Nadkarni SK, Pierce MC, Park BH, et al. Measurement of collagen and smooth muscle cell content in atherosclerotic plaques using polarization-sensitive optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1474-1481.
31. Kume T, Okura H, Yamada R, et al. Frequency and spatial distribution of thin-cap fibroatheroma assessed by 3-vessel intravascular ultrasound and optical coherence tomography: an ex vivo validation and an initial in vivo feasibility study.
32. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, et al. Assessment of coronary arterial thrombus by optical coherence tomography. *Am J Cardiol*. 2006;97:1713-1717.
33. Sawada T, Shite J, Garcia-Garcia HM, et al. Feasibility of combined use of intravascular ultrasound radiofrequency data analysis and optical coherence tomography for detecting thin-cap fibroatheroma. *Eur Heart J*. 2008;29:1136-1146.
34. Kawase Y, Hoshino K, Yoneyama R, et al. In vivo volumetric analysis of coronary stent using optical coherence tomography with a novel balloon occlusion-flushing catheter: a comparison with intravascular ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 2005;31:1343-1349.
35. Capodanno D, Prati F, Pawlowsky T, et al. Comparison of optical coherence tomography and intravascular ultrasound for the assessment of in-stent tissue coverage after stent implantation. *EuroIntervention*. 2009;5:538-543.
36. Yamaguchi T, Terashima M, Akasaka T, et al. Safety and feasibility of an intravascular optical coherence tomography image wire system in the clinical setting. *Am J Cardiol*. 2008;101:562-567.
37. Suzuki Y, Ikeno F, Koizumi T, et al. In vivo comparison between optical coherence tomography and intravascular ultrasound for detecting small degrees of in-stent neointima after stent implantation. *JACC: Cardiovasc Interv*. 2008;1:168-173.
38. Tsuchida K, Serruys PW, Bruining N, et al. Two-year serial coronary angiographic and intravascular ultrasound analysis of in-stent angiographic late lumen loss and ultrasonic neointimal volume from the TAXUS II trial. *Am J Cardiol*. 2007;99:607-615.
39. Gonzalo N, Serruys PW, Garcia-Garcia HM, et al. Quantitative ex vivo and in vivo comparison of lumen dimensions measured by optical coherence tomography and intravascular ultrasound in human coronary arteries. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:615-624.
40. Kubo T, Akasaka T, Shite J, et al. OCT compared with IVUS in a coronary lesion assessment: the OPUS-CLASS study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013 Oct;6(10):1095-104.
41. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, et al. Visualization of neointima formation by optical coherence tomography. *Int Heart J*. 2005;46:1133-1136.
42. Shah VM, Mintz GS, Apple S, Weissman NJ. Background incidence of late malapposition after bare-metal stent implantation. *Circulation*. 2002;106:1753-1755.
43. Alfonso F, Suarez A, Perez-Vizcayno MJ, et al. Intravascular ultrasound findings during episodes of drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2095-2097.
44. Feres F, Costa JR, Abizaid A. Very late thrombosis after drug-eluting stents. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;68:83-88.
45. Matsumoto D, Shite J, Shinke T, et al. Neointimal coverage of sirolimus-eluting stents at 6-month follow-up: evaluated by optical coherence tomography. *Eur Heart J*. 2007:961-967.
46. Ozaki Y, Okumura M, Ismail TF, et al. The fate of incomplete stent apposition with drug-eluting stents: an optical coherence tomography-based natural history study. *Eur Heart J*. 2010;31:1470-1476.
47. Mintz GS, Weissman NJ. Intravascular ultrasound in the drug-eluting stent era. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:421-429.
48. Kwon SW, Kim BK, Kim TH, et al. Qualitative assessment of neointimal tissue after drug-eluting stent implantation: comparison between follow-up optical coherence tomography and intravascular ultrasound. *Am Heart J*. 2011;161:367-372.
49. Ormiston JA, Serruys PW, Regear E, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet*. 2008;371:899-907.
50. Gutierrez-Chico JL, Serruys PW, Girisic C, et al. Quantitative multi-modality imaging analysis of a fully bioresorbable stent: a head-to-head comparison between QCA, IVUS and OCT. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012 Mar;28(3):467-78.
51. Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y, et al. A bioabsorbable everolimus eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet*. 2009;373:897-910.
52. Onuma Y, Serruys P, Perkins L, et al. Intracoronary optical coherence tomography (OCT) and histology at 1 month, at 2, 3 and 4 years after implantation of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in a porcine coronary artery model: an attempt to decipher the human OCT images in the ABSORB trial. *Circulation*. 2010;122:2288-2300.
53. Maeder M, Ammann P, Angehrn W, Rickli H. Idiopathic spontaneous coronary artery dissection: incidence, diagnosis and treatment. *Int J Cardiol* 2005; 363-369.



Radisavljević Mirjana¹, Bjelaković Goran¹,
Nagorni Aleksandar¹, Jović Jasna²

¹Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju,
Klinički centar Niš

²Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju,
Vojnomedicinska akademija Beograd

Rad poslat: 01.8.2016.

Revizija urađena: 30.8.2016.

Rad prihvaćen: 29.9.2016.

MELD SKOR U PROCENI PROGNOZE TERMINALNE CIROZE JETRE

MELD SCORE - MODEL FOR END STAGE LIVER DISEASE

ABSTRACT

Appearance of MELD score in clinical hepatology was historically important, mostly in the area of pretransplantation evaluation and selection of patients who need to be listed on liver transplantatio list. This score matematically connects levels of serum bilirubin, serum creatinine and INR of prothrombin time. The most important use of MELD score is for the purpose of selecting the liver transplantation candidates. In addition, MELD score proved to be good predictor of short term survival in patients with terminal liver cirrhosis. Importance of MELD score is also confirmed when predicting prognosis in patients with terminal liver cirrhosis. After implametation of MELD score into European transplantation centers, significant reduction of mortality in listed patient was noted, from 18% in the period before MELD score implementation (from 2002 to 2005), to 10%, one year followig the MELD score implementatin. The imprtance of MELD score is also confirmed in assessment of prognosis in patients with terminal cirrhosis complications. In patients with hepatorenal syndrome who have MELD score ≥ 20 survival is limited to 1 month, while the group of patients who have MELD < 20 median survival amounts 8 months. MELD score higher than 18 is an important predictor of episode of variceal rebleedeing within 5 days after the actual episode, as well as good predictor of mortallity within 6 weeks in patients who developed variceal rebleedeing despite endoscopic ligation. MELD score higher than 25 is predictive for occurance of persistant bacterial peritoniti in patients with terminal liver cirrhosis.

Key words: Meld score, Liver cirrhosis, Hepatorenal syndroma

Terminalna ciroze jetre je jedno od najkompleksnijih stanja u humanoј patologiji definisano insuficijencijom vitalnog organa. Smrtni ishod obolelih je izvestan ukoliko se pacijent ne leči transplantacijom jetre. Dijagnoza terminalne ciroze iziskuje angažovanje specijalizovanih ustanova u obradi pacijenta za aplikaciju na listu za transplantaciju jetre i analizu prioritnosti na listi.

Redosled pacijenata na listi za transplantaciju jetre određuje nekoliko parametara koji bi morali da zadovolje pravilo „sickest first“. Istovremeno bi podaci u obradi trebalo da objedine i parametre rizika transplantacionog zahvata i obezbede nam dobre pokazatelje povoljnog posttransplantacionog toka. Nekoliko poslednjih decenija obeležava aktivna pažnja naučne javnosti da pronade dobar prognostički skor koji bi objedinio sve validne prediktore ishoda. Kritikovani ali aktivno korišćeni, Child Turcotte Pugh-ov skor i MELD skor i dalje zauzimaju vodeće mesto u proceni stanja potencijalnog recipijenta.

Pojava MELD (Model for End Stage Liver Disease) skora u hepatologiji bila je istorijski moment, pre svega u oblasti pretransplantacione obrade i kandidovanja potencijalnih recipijenata na listu za transplantaciju. Ovaj skor je kreiran na Mayo klinici 1998. godine, od strane grupe istraživača, koji su tragali za skorom koji bi bio validan da proceni preživljavanje pacijenata koji se podvrgavaju TIPS-u. Inicijalna primena u ovoj indikaciji je kroz vreme prerasla u primenu numeričke vrednosti ovog skora za odabir pacijenta sa terminalnom cirozom jetre, koji treba da bude listiran. Naizgled previše jednostavan, skor je ipak uključio tri ključna parametra, povežavši u matematički odnos: serumski bilirubin, serumski kreatinin i INR protrombinskog vremena. Skor se izračunava prema sledećoj formuli:

$$\text{MELD} = 9,57 \times /n (\text{kreatinin}(\text{mg/dl}) + 3,78 \times /n (\text{bilirubinmg/dl}) + 11,2 \times /n (\text{INR}) + 6,43$$

Numeričke vrednosti MELD skora kreću se od 6-40 a visina numeričke vrednosti skora pozitivno korelira sa težinom terminalne ciroze i dužinom

preživljavanja.

Suštinska prednost MELD skora definisana je nakon nekoliko multivarijantnih analiza Cox-modelom, koje su izdvojile bilirubin, kreatinin i INR protrombinskog vremena kao nezavisne faktore određivanja prognoze u terminalnoj cirozi.

Razlog zbog koga je MELD skor dobar prognostički marker u pacijenata sa cirozom koji su kandidati za transplantaciju jetre verovatno je povezan sa činjenicom da ovaj skor matematički povezuje bilirubin i INR, koji su pokazatelji jetrine funkcije kombinujući ih sa serumskim kreatininom koji pokazuje bubrežnu funkciju. [1]

Upravo uključivanje i bubrežne funkcije je važan momenat u proceni preživljavanja s obzirom da je mortalitet od hepatorenalnog sindroma (HRS) u terminalnoj cirozi veoma visok. Većina pacijenata sa HRS tipa 1 umire u okviru 8-10 nedelja nakon postavljanja dijagnoze i pored kompletno primenjene terapije u hospitalnim uslovima. Medijana preživljavanja u pacijenata sa HRS tipa 2 je oko 6 meseci. Prognozu u oba slučaja pogoršavaju maligna alteracija u cirotičnoj jetri i starost pacijenta. [2,3]

Ako se analizira uticaj serumskog kreatinina u procenu dužine preživljavanja, može se uočiti da upravo ovaj parametar obezbeđuje kvalitet MELD skora kao prediktora kratkoročnog preživljavanja.

Narednih godina MELD skor je u nekoliko kliničkih studija testiran kao prediktivni prognostički skor u određivanju dužine preživljavanja pacijenata sa terminalnim stadijumom jetrine bolesti, nezavisno od etiologije. Tako se ipokazalo se da je MELD dobar prediktor kratkoročnog preživljavanja, kako u pacijenata u hospitalnim uslovima, tako i u pacijenata koji se ambulantno prate. [4]

U svetlu ovih rezultata, februara 2000. godine MELD skor biva zvanično prihvaćen u Sjedinjenim Američkim Državama, od strane United Network for Organ Sharing kao validan za procenu pacijenata koji bi bili kandidovani za potencijalne recipijente na listi za kadaveričnu transplantaciju jetre. [5] Svi pacijenti sa terminalnom cirozom jetre koji imaju MELD skor viši od 12 postali su potencijalni recipijenti na listi za transplantaciju.

Ovaj prognostički skor je takođe, od tada, i nezaobilazni prediktor mortaliteta u potencijalnih recipijenata na listi za transplantaciju jetre u Sjedinjenim Američkim Državama. [6]

U nastavku, tačnije od 2002. godine, MELD skor je postao i glavno oruđe za prepoznavanje prioritnog recipijenta na listi za transplantaciju jetre prvo u SAD i tada potpuno zamenjuje Child Turcotte Pugh-ov skor u ovoj proceni. [7]

Uvođenje MELD skora u određivanju pacijenata koji bi bili kandidati za transplantaciju jetre dovelo je do bolje selekcije kandidata i smanjilo

je ukupni broj potencijalnih recipijenata na listi za 12%. Takođe, uvođenje MELD skora smanjilo je, na račun boljeg selektovanja pacijenata i mortalitet na listi čekanja za 3,5% u odnosu na period pre upotrebe MELD skora. [8] Konačno, 16. decembra 2006. godine, MELD skor biva implementiran u postupak determinisanja prioritnog recipijenta u zemljama Eurotransplant područja.

Nakon implementacije MELD u evropske transplantacione centre, saopštena je značajna redukcija mortaliteta na listi za transplantaciju jetre sa 18% u periodu pre implementacije MELD skora (period od 2002-2005), na 10% već u narednoj godini nakon uvođenja MELD skora (2007 godina). [9,10]

Prateći važeće preporuke koje su rezultirale proučavanjem prognostičke vrednosti MELD skora, u praksi se možemo vezati za odrednice prikazane u tabeli. [11,12,13,14,15,16]

MELD skor	Predikcija preživljavanja		
	6 meseci	12 meseci	24 meseca
0-9	98%	93%	90%
10-19	92%	86%	80%
20-29	78%	71%	66%
30-39	40%	37%	33%

U svakodnevnoj praksi, svakako, mogu postojati i odstupanja od navedenih prognoza i ona su vezana za svakog pacijenta pojedinačno. Prisustvo komorbiditeta, traume, hirurške intervencije, nekontrolisano i samoinicijativno uzimanje lekova u neadekvatnim dozama, izbegavanje uzimanja lekova ili uzimanje hepatotoksičnih supstanci može značajno uticati na preživljavanje. Ipak, značaj ovakve precizno postavljene predikcije preživljavanja je veliki, pre svega za pacijente koji su potencijalni recipijenti na listi za transplantaciju jetre i treba ih koristiti u formiranju redosleda recipijenata i određivanja prioritnog recipijenta. Pravilno pozicioniranje recipijenata na osnovu procenjenog preživljavanja obezbeđuje smanjenje mortaliteta na listi za transplantaciju jetre.

Mortalitet na listi definisan je i pojavom komplikacija koje uvode pacijenta u stanje dekompenzovane terminalne bolesti jetre, pa je postalo veoma važno pronaći vezu između prognostičkih skorova i komplikacija. Bez obzira na etiologiju ciroze jetre, epizoda dekompenzacije povećava stopu petogodišnjeg mortaliteta, te ona biva približna stopi od 85%. [17,18]

Kao najznačajnije komplikacije koje utiču na preživljavanje u terminalnoj cirozi ističe se prisustvo napetog ascitesa, hepatorenalnog sindroma, hepatične encefalopatije i krvarenja iz varikoziteta jednjaka. [19]

Skorašnje studije analiziraju MELD skor kao prediktora preživljavanja u HRS-u. Ove studije

ukazuju i na nezavisnost MELD skora u predikciji prognoze pacijenata sa HRS-om. Analizom statističkih podataka došlo se do zaključka da je u pacijenata sa hepatorenalnim sindromom i MELD skorom ≥ 20 preživljavanje ograničeno na 1 mesec, dok je u grupi pacijenata sa MELD skorom < 20 , medijana preživljavanja 8 meseci. [20]

Povezanost MELD skora sa preživljavanjem u populaciji potencijalnih recipijenata na listi za transplantaciju jetre, i činjenica da MELD u pacijenata sa HRS-om ima važnu prediktivnu ulogu, doprinela je da na listi potencijalnih recipijenata pacijenti sa HRS dobiju bolju poziciju. Ovakva istaživanja doprinela su da pacijenti sa HRS-om tipa 2 i MELD-om preko 20, mogu i trebaju da budu transplantirani u okviru šest meseci, koliko je njihovo predviđeno preživljavanje. Dakle, među pacijentima koji na listi za transplantaciju imaju identičan MELD skor, oni sa hepatorenalnim sindromom imaju kraće preživljavanje, zato je uvažavanje ove komplikacije u njenom punom prognostičkom značaju neobično važno u određivanju prioritetnog recipijenta.

Povezanost MELD skora sa predviđanjem prognoze u pacijenata sa krvarenjem iz varikoziteta jednjaka, proučavana je iz nekoliko vizura. Analiza povezanosti visine MELD skora i predikcije epizode krvarenja iz varikoziteta jednjaka pokazala je da ovaj skor nema značaja u ovoj proceni. To se objašnjava činjenicom da ovaj skor ne uključuje porto-hipertenzivne komplikacije u kalkulaciju skora.

Sa druge strane, vezu između preživljavanja pacijenata nakon epizode krvarenja iz varikoziteta jednjaka proučavalo je nekoliko studija. Dosta je značajan rad Chen-a i saradnika iz 2011. godine, koji pokazuje značaj MELD skora u predikciji ishoda nakon epizode krvarenja i endoskopske ligacije varikoziteta. Autori zaključuju da je MELD skor veći od 18 značajan prediktor epizode rekrvarenja iz varikoziteta jednjaka u okviru 5 dana nakon aktuelne epizode, i dobar prediktor smrtnog ishoda u okviru 6 nedelja u pacijenata koji su razvili ponovno krvarenje iz varikoziteta uprkos endoskopskoj ligaciji. [21]

Nekoliko studija tražilo je vezu između visine numeričke vrednosti MELD skora i ishoda u pacijenata sa spontanim bakterijskim peritonitisom.

Studija Zhang-a i saradnika, nije našla nijedan skor koji bi bio ubedljiviji od drugih analiziranih prognostičkih skorova u predikciji nastanka spontanog bakterijskog peritonitisa. [22]

Prediktivni značaj MELD skora u prognozi pacijenata sa spontanim bakterijskim peritonitisom (SBP), nalaze Desai i saradnici. Ova grupa autora saopštava da je MELD skor vrednosti većih od 25, prediktivan za nastanak perzistentnog bakterijskog peritonitisa u pacijenata sa terminalnom cirozom

jetre. Pored toga, studija pokazuje da je mortalitet u populaciji pacijenata sa perzistentnim bakterijskim peritonitisom statistički značajno veći nego u pacijenata sa neperzistentnim peritonitisom. [23]

Vredno je podsetiti se istraživanja koja potvrđuju da je MELD skor ipak veoma koristan prognostički skor u predikciji svih infekcija u cirotičnim pacijenata, nevezanih sa SBP-om. [24]

Jedna od značajnih kritika MELD skora odnosila se i na činjenicu da ovaj skor u kalkulaciju ne uključuje gradus hepatične encefalopatije (HE). Ipak, analiza visne numeričke vrednosti MELD skora u pacijenata sa HE pokazala je da lošiju prognozu imaju pacijenti koji uz hepatičnu encefalopatiju imaju i visok MELD skor.

Jedna od studija koja je analizirala vezu MELD skora i prognoze pacijenata sa HE je i studija Stewart-a i saradnika. Pored toga što autori ukazuju na značaj MELD skora kao pokazatelja prognoze u pacijenata sa HE, u svom istraživanju podvlače i činjenicu da je HE, sama po sebi, nezavisna od MELD skora u predikciji prognoze. [25] Ovo se odnosi u prvom redu na pacijente sa HE gradusa II-IV, te ovaj stadijum encefalopatije treba objediniti sa visinom MELD skora, pre svega u razmatranju pozicije pacijenta na listi za transplantaciju jetre. Na ovaj način, može se izbeći jedan od glavnih nedostataka MELD skora a to je neuključivanje parametara hepatične encefalopatije u razmatranje statusa recipijenta.

Simon i saradnici ove nalaze potvrđuju, ističući da visina MELD skora pozitivno korelira sa dužinom preživljavanja pacijenata sa HE. [26]

Pored pitanja odabira pacijenata na listu za transplantaciju jetre, vođenu MELD skorom, i pitanja povezanosti MELD-a sa pojedinačnim komplikacijama, postavilo se pitanje koliko je ovaj skor precizan u proceni posttransplantacionog ishoda. I pored dobre senzitivnosti za odabir pacijenata-kandidata za transplantaciju jetre, MELD skor se nije pokazao kao dobar prediktor posttransplantacionog preživljavanja, sem za ekstremne vrednosti MELD-a (preko 35). Preživljavanje u posttransplantacionom periodu zavisi sigurno od mnogih faktora, od nekih koji su nam poznati, kao što su stanje potencijalnog recipijenta i tehnika hiruške intervencije, ali i od nekih koji nam još uvek nisu dovoljno poznati. [27,28,29]

Jedna od najznačajnijih kritika MELD skora, koja je pokrenula brojna istraživanja u ovoj oblasti odnosila se na činjenicu da bazični MELD ne uključuje nivo serumskog natrijuma. Poznato je da su brojne studije nedvosmisleno potvrdile značaj hiponatremije u prognozi terminalne ciroze. Hiponatremija je pored toga i nezavisan prediktor smrtnog ishoda u cirozi i često je udružena sa

refrakternim ascitesom, spontanim bakterijskim peritonitisom, hepatorenalnim sindromom i hepatičnom encefalopatijom. [30,31]

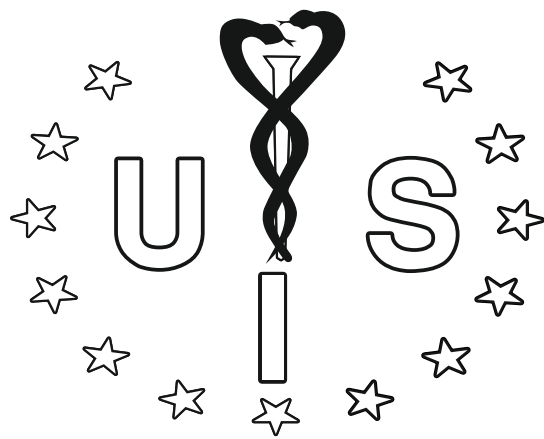
Tako su posljednje decenije nastali remodelovani MELD skorovi koji su uključili i serumski natrijum u formulu bazičnog MELD skora. Ovi skorovi bi, teorijski gledano mogli značajno popraviti kvalitet MELD skora, ali su istraživanja njihove praktične vrednosti u populaciji potencijalnih recipijenata na listi za transplantaciju jetre još uvek aktivna.

Danas, nakon iskustva sa MELD skorom koje imamo, možemo sa sigurnošću potvrditi da je ovo skor koji je i dalje nezamenjiv pre svega u kandidovanju pacijenta za listu za transplantaciju jetre. Dobar je pokazatelj kratkoročnog preživljavanja i samim tim veoma koristan u određivanju prioriteta na listi. Pitanje da li će neki od novih, remodelovanih MELD skorova zauzeti mesto MELD skora u kandidovanju recipijenata ili određivanju prioriteta još uvek je otvoreno, i zahtevaće potvrdu validnosti novih skorova u kvalitetno dizajniranim studijama na velikom broju ispitanika.

LITERATURA

1. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, Krom RA, Kim WR. MELD and PELD: application on survival models to liver allocation. *Liver Transpl.* 2001;7:567-80.
2. Fernández-Esparrach G, Sánchez-Fueyo A, Ginès P, Uriz J, Quintó L, Ventura PJ, Cárdenas A, Guevara M, Sort P, Jiménez W, Bataller R, Arroyo V, Rodés J. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J Hepatol.* 2001;34:46-52.
3. Llach J, Ginès P, Arroyo V, Rimola A, Titó L, Badalamenti S, Jiménez W, Gaya J, Rivera F, Rodés J. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology.* 1988;94:482-7.
4. Said A, Williams J, Holden J, Remington P, Gangnon R, Musat A, Lucey MR. Model of end-stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol.* 2004;40:897-903.
5. Martin AP, Bartels M, Hauss J, Fangmann J. Overview of the MELD score and the UNOS adult liver allocation system. *Transplant Proc.* 2007;39:3169-74.
6. Ravaioli M, Grazi GL, Ballardini G, Cavrini G, Ercolani G, Cescon M, Zanello M, Cucchetti A, Tuci F, Del Gaudio M, Varotti G, Vetrone G, Trevisani F, Bolondi L, Pinna AD. Liver transplantation with the Meld system: a prospective study from a single European center. *Am J Transplant.* 2006;6:1572-7.
7. Brown RS, Lake JR. The survival impact of liver transplant in the MELD era, and the future for organ allocation and distribution. *Am J Transplant.* 2005;5:203-4.
8. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R. Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl.* 2004;10:7-15.
9. Benckert C, Quante M, Thelen A, Bartels M, Laudi S, Berg T, Kaisers U, Jonas S. Impact of the MELD allocation after its implementation in liver transplantation. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46(7-8):941-8.
10. Dutkowski P, Oberkofler CE, Béchir M, Müllhaupt B, Geier A, Raptis DA, Clavien PA. The model for end-stage liver disease allocation system for liver transplantation saves lives, but increases morbidity and cost: a prospective outcome analysis. *Liver Transplantation.* 2011; 17(6):674-84.
11. Miniño AM, Heron MP, Smith BL. Deaths: Preliminary Data for 2004. *Nat Vital Stat Rep.* 2006;54(19):1-49.
12. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatology.* 2006;44:217-31.
13. Diehl A. Alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Textbook of Medicine.* 22nd ed. Philadelphia: Saunders; 2004:935-6.
14. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, Terreni N, Patch D, Burroughs AK. Systematic review: the model for end-stage liver disease - should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Alimentary Pharmacol Therapeutics.* 2005;22: 1079-89.
15. Said A, Williams J, Holden J, Remington P, Gangnon R, Musat A, Lucey MR. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatology.* 2004;40:897-903.
16. Cardenas A. Hepatorenal Syndrome: A dreaded complication of end-stage liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:460-7.
17. Erlinger S, Benhamou J. Cirrhosis: clinical aspects. In: McIntyre N, Benhamou J, Rizzetto M, Rodes J, eds. *Oxford textbook of clinical hepatology.* Oxford: University Press, 1990:380.; 424.
18. Sherlock S, Dooley J, eds. *Diseases of the liver and biliary system,* 11th edn. Oxford, UK, and Malden, MA, USA: Blackwell Science, 2002.
19. Xie YD, Feng B, Gao Y, Wei L. Characteristics of alcoholic liver disease and predictive factors for mortality of patients with alcoholic cirrhosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2013;12(6):594-601. Xie, 2013.
20. Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, Restuccia T, Jiménez W, Arroyo V, Rodés J, Ginès P. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: relevance to liver transplantation. *Hepatology.* 2005;41(6):1282-9.
21. Chan CC, Wang SS, Lee FY, Chang FY, Lin HC, Chu CJ, Chen CT, Huang HC, Lee SD. Endothelin-1 induces vasoconstriction on portal-systemic collaterals of portal hypertensive rats. *Hepatology.* 2001;33:816-20.
22. Zhang QB, Chen YT, Lian GD, Qian CC, Chen SJ, Huang KH. A combination of models for end-stage liver disease and cirrhosis related complications to predict the prognosis of liver cirrhosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012;36(6):583-91.
23. Desai AP, Reau N, Reddy G, Te HS, Mohanty S, Satoskar R, De Voss A, Jansen D. Persistent spontaneous bacterial peritonitis: a common complications in patients with spontaneous bacterial peritonitis and a high score in the model for end-stage liver disease. *Ther Adv Gastroenterol.* 2010;5(5):275-83.
24. Terra C, Guevara M, Torre A, Gilabert R, Fernández J, Martín-Llahí M, Baccaro ME, Navasa M, Bru C, Arroyo V, Rodés J, Ginès P. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. *Gastroenterology.* 2005;129: 1944-53.
25. Stewart CA, Malinchoc M, Kim WR, Kamath PS. Hepatic encephalopathy as a predictor of survival in patients with end-stage liver disease. *Liver Transplant.* 2007;13:1366-71.

26. Simon Talero M, Garcia-Martinez R, Torrens M, Augustin S, Gomez S, Pereira G, Guevara M, Gines P, Soriano G, Roman E, Sanchez-Delgado J, Ferrer R, Nieto JC, Sunye P, Fuentes I, Esteban R, Cordoba J. Effects of intravenous albumin in patients with cirrhosis and episodic hepatic encephalopathy: A randomised double-blind study. *J Hepatol.* 2013;59:1184-92.
27. Onaca NN, Levy MF, Sanchez EQ, Chinnakotla S, Fasola CG, Thomas MJ, Weinstein JS, Murray NG, Goldstein RM, Klintmalm GB. A correlation between the pretransplantation MELD score and mortality in the first two years after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003;9:117-23.
28. Desai NM, Mange KC, Crawford MD, Abt PL, Frank AM, Markmann JW, Velidedeoglu E, Chapman WC, Markmann JF. Predicting outcome after liver transplantation: utility of the model for end-stage liver disease and a newly derived discrimination function. *Transplantation.* 2004;77:99-106.
29. Jacob M, Copley LP, Lewsey JD, Gimson A, Toogood GJ, Rela M, van der Meulen JH; UK and Ireland Liver Transplant Audit. MELD pretransplant score and post liver transplantation survival in the UK and Ireland. *Liver Transpl.* 2004;10:903-7.
30. Angeli P, Guarda S, Fasolato S, Miola E, Craighero R, Piccolo F, Antona C, Brollo L, Franchin M, Cillo U, Merkel C, Gatta A. Switch therapy with ciprofloxacin vs. intravenous ceftazidime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: similar efficacy at lower cost. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:75-84.
31. Ahluwalia V, Wade JB, Thacker L, Kraft KA, Sterling RK, Stravitz RT, Fuchs M, Bouneva I, Puri P, Luketic V, Sanyal AJ, Gilles H, Heuman DM, Bajaj JS. Differential impact of hyponatremia and hepatic encephalopathy on health-related quality of life and brain metabolite abnormalities in cirrhosis. *J Hepatol.* 2013;59(3):467-73



INTERNIST



Predrag Petrović

Urgentni centar,
Odeljenje urgentne interne medicine Klinički centar Vojvodine

Rad poslat: 12.4.2016.
Revizija urađena: 20.5.2016.
Rad prihvaćen: 30.6.2016.

HELIKOBakter POZITIVNI GASTRITISI

HELICOBACTER POSITIVE GASTRITIS

ABSTRACT

Helicobacter pylori was discovered in 1983 and since then has been intensively studied his character, not only in the development of peptic ulcers and gastric cancer more and MALT lymphoma. Seropositivity ranges from 20-65% (in developed countries and up to 100%). In 10% of infected incurred peptic ulcer in 1% of gastric cancer and in 0.1% of MALT lymphoma. All previous findings support the fact that the infection is transmitted directly from an infected person to a healthy and not via the assignor of the environment. Basically all works confirm the knowledge that the transfer of *H. pylori* mainly gastro-oral, oral-oral rarely or fecal-oral. Bacteria of the genus *H. pylori* are spiral, gram negative rods. The bacterium is a microaerophilic optimal growth is achieved at 37°C. Today it is known that *H. pylori* plays an important role in the etiology of all kinds of gastritis especially antrum-predominant, is present in 90-100% of patients with diffuse antral gastritis and multifocal antral gastritis. Infection with *H. pylori* increases the risk of ulcer disease 4 to 10 times, as when it comes to gastric ulcer and ulcer of the duodenum. Diagnostic tests are used to detect infection with *H. pylori* can be non-invasive and invasive. The European Working Group for *H. pylori* infection at each meeting is bringing its therapeutic recommendations. It is believed that the therapy must be triple, two antibiotics and anti-secretory drug. The most frequently prescribed eradication scheme is clarithromycin 2 x 500 mg amoxicillin and clarithromycin 2x1 g then 2 x500 mg and metronidazole 2x400 mg (10 days). In addition to this scheme, there are other schemes aimed at increasing the effectiveness of treatment (sequential, concomitant, hybrid, schemes with levofloxacin).

Key words: *Helicobacter pylori*, chronic gastritis, peptic ulcer, gastric cancer.

UVOD

Godine 1983 Barry J. Marshall i J. Warren objavili su svoj poznati rad o indentifikaciji bakterije koja izaziva gastritis i peptički ulkus [1]. Prvobitno je nazvan *Campylobacterlike organisms* odnosno *Campylobacter pyloridis* a 1987 g je nazvan *Campylobacter pylori*. Narednih godina je izdvojen iz grupe *Campylobacteria* i svrstan u novu grupu pod današnjim imenom *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). 2005 godine navedeni autori su dobili Nobelovu nagradu za medicinu. Nakon ovog velikog otkrića krenula su istraživanja brojnih kliničara te su narednih godina objavljeni mnogobrojni radovi iz različitih područja medicine (epidemiologija, dijagnostičke grane, farmakoterapija itd). Na osnovu tadašnjih istraživanja potvrđena je temeljna uloga *H. pylori* pri razvoju hroničnog gastritisa, želudačnog i duodenalnog ulkusa a potom i njegova etiološka uloga u patogenezi želudačnog karcinoma. Zbog toga je 1994 godine svrstan u karcinogene prvog reda. Infekcija neizbežno dovodi do gastritisa (80-100%) među kojima će oko 80% tokom života biti bez bitnijih

gastrointestinalnih simptoma. U oko 10% inficiranih razvije se peptički ulkus, u oko 1% karcinom želuca a u oko 0,1% MALT limfom.

EPIDEMIOLOGIJA

Incidencija infekcije sa *H. pylori* teško se može direktno utvrditi obzirom na to da akutna infekcija ima vrlo malo karakterističnih simptoma ili ih uopšte nema. To je razlog da se u literaturi uglavnom navode rezultati prevalencije infekcije s *H. pylori* [2]. Infekcija je utvrđena u svim delovima sveta. U istraživanjima prevalencije infekcije s *H. pylori* utvrđene su velike razlike među pojedinim zemljama ali i unutar svake zajednice među dobnim grupama. U zemljama niskog higijenskog standarda prevalencija infekcije s *H. pylori* može dostići gotovo 100%. U zapadnim, razvijenim zemljama seropozitivnost se kreće od 20 do 65%. Za našu zemlju ne postoje podaci o prevalenciji infekcije s *H. pylori*.

FAKTORI RIZIKA I NAČIN INFICIRANJA

Glavni faktor rizika je loše socioekonomsko stanje osobe u ranom detinjstvu. Češće se infekcija pojavljuje u dece koja pohađaju predškolsku ustanovu kao i u dece koja su smeštena u ustanove za zbrinjavanje mentalno retardirane dece. Način prenošenja infekcije nije u potpunosti istražen. Sva dosadašnja saznanja govore u prilog tome da se infekcija prenosi direktno od zaražene osobe na zdravu a ne preko prenosilaca iz čovekove okoline. Uglavnom svi radovi potvrđuju saznanje da je prenos *H.pylori* uglavnom gastro-oralni, ređe oralno-oralni ili feko-oralni.

BAKTERIOLOŠKE KARAKTERISTIKE

Bakterije iz roda *H.pylori* su spiralni, gram negativni štapići, širine 0,3 do 1,0 ug, dužine 1,5 do 5 ug, zaobljenih polova [3]. *H. pylori* je vrlo pokretan zahvaljujući postojanju više bičeva smeštenih na jednom ili oba pola bakterije. Bakterija je mikroaerofilna a optimalni se rast postiže na 37°C. *H.pylori* može preživeti na pH okoline 3,0-7,0 ali na višem pH ugiba. Svi sojevi *H.pylori* proizvode velike količine enzima ureaze, zatim citohromoksidazu, katalazu, superoksid dismutazu, mucinazu, fosfolipazu. Deo sojeva proizvodi vakuolizirajući citoksin (*VacA*) i citotoksinu pridruženi antigen A (*CagA* protein). Svi sojevi sa vakuolizirajućim citotoksičnom aktivnošću ili bez nje poseduju gen *VacA* ali on nije u svih sojeva aktivan. Ta se aktivnost povezuje sa prisutnošću drugog citotoksina srodnog gena A – *cagA*. Dokazana je veza između *cagA* + sojeva i težih oblika bolesti (peptički ulkus, karcinom želuca, MALT limfom) [4].

IMUNOLOŠKA REAKCIJA DOMAĆINA NA INFEKCIJU SAH. PYLORI

Kolonizacija želucaćnog epitela ima kao posledicu pojave upalne reakcije te izazivanje specifičnog imunološkog odgovora domaćina. Uglavnom sve osobe zaražene sa *H.pylori* poseduju merljive nivoe specifičnih antitela u serumu. Zaražene seropozitivne osobe poseduju i specifična antitela za *H.pylori* u želucaćnom sadržaju i na želucaćnoj sluznici. U serumu preovladavaju specifična IgA i IgG antitela dok se IgM antitela otkrivaju retko. Treba napomenuti da prisutnost sekretornih antitela ne sprečava kolonizaciju sluznice sa *H.pylori* a usto *H.pylori* stvara i specifične proteaze sposobne za razgradnju imunoglobulina.

AKUTNA, HRONIČNA INFEKCIJA I PEPTIČKI ULKUS

Akutni gastritis. Saznanja o akutnoj infekciji su vrlo mala. Nakon inkubacije (3-7 dana) kod određenog broja bolesnika pojavljuju se simptomi dispepsije i traje od 1-4 dana. Kod većine bolesnika akutna infekcija prelazi u hroničnu i najčešće je bez simptoma.

Hronični gastritis. Klinička slika uglavnom zavisi od lokalizacije *H.pylori* na želucaćnoj sluznici [5]. Najčešće se nalazi na području antruma, nešto ređe na korpusu. Danas se zna da *H.pylori* ima važnu ulogu u etiologiji svih vrsta gastritisa posebno antrum-predominantnog, prisutan je u 90-100% bolesnika sa difuznim antralnim gastritisom (DAG) i multifokalnim antralnim gastritisom (MAG). Kao posledica dugotrajne upale jeste nastanak jednog od tri oblika hroničnog gastritisa: korpus-predominantni (raniji naziv tip A), antrum-predominantni (tip B) te difuzni, pangastritis (tip AB)

Peptički ulkus. Infekcija sa *H.pylori* povećava rizik od razvoja ulkusne bolesti 4 do 10 puta, jednako kad je reč o želucaćnom ulkusu kao i o ulkusu na dvanaestopalaćnom crevu. Važnost uloge *H.pylori* u etiopatogenezi ulkusne bolesti najbolje se vidi iz učestalosti nalaza infekcije s *H.pylori* među bolesnicima s peptičkim ulkusom (do 95% u bolesnika sa ulkusom na dvanaestopalaćnom crevu, do 85% u bolesnika sa želucaćnim ulkusom). Važna je činjenica da brže zaceljuje ulkus nakon eradikacije *H.pylori* i ređi su recidivi krvarenja.

DIJAGNOSTIKA INFEKCIJE

Dijagnostički testovi koji se koriste za otkrivanje infekcije sa *H.pylori* mogu biti neinvazivni i invazivni (Tabela 1). [6]

Tabela 1.

Dijagnostički testovi za otkrivanje *H.pylori*

Invazivni testovi	Neinvazivni testovi
- gastrokopija – biopsija	- serologija
- brzi ureaza test	- ureja izdisajni test
- histologija	- antigen u stolici
- izolacija i kultura	- PCR (u stolici)
- molekularni postupci (PCR- bakt. tkivo)	

Serološki testovi. Dokazivanjem nivoa IgA i IgG moguće je otkriti gotovo sve osobe zaražene a *H. pylori*. Specifičnost i senzitivnost imunoenzimskih testova (ELISA) se kreće preko 90%. Međutim, važnost seroloških testova u utvrđivanju eradikacije *H.pylori* je ograničena jer nivo specifičnih antitela pri postignutoj

eradikaciji znatno pada (50% od vrednosti utvrđene pre lečenja) tek nakon 6-12 meseci.

Ureja izdisajni test. Specifičnost i senzitivnost ovog testa se kreće preko 95%. Dokazuje se prisutan enzim ureaza u želucu zaražene osobe. Test je vrlo jednostavan za izvođenje a rezultat se dobija već nakon 30 minuta. Važno je istaći da se mogu dobiti lažno negativni rezultati ukoliko se neposredno pre izvođenja testa uzmu inhibitori protonske pumpe, bizmut, antibiotici. Za potvrdu eradikacije *H. pylori* preporuka je da se test izvede mesec dana nakon popijene terapije.

Otkrivanje antigena H. pylori u stolici. Imunoenzimskim postupcima može se direktno orkriti prisutnost antigena *H.pylori* u stolici. Specifičnost ovog testa je 100% a senzitivnost 97,4%. Ovaj test je dobar za utvrđivanje uspeha eradikacione terapije.

Brzi ureaza test. Izvodi se uranjanjem bioptata u podlogu koja sadrži ureju i indikator pH. Ukoliko *H. pylori* postoji indikator pH će promeniti boju (obično je reagens fenolno crveno i menja se boja iz početne žute u crveno). Specifičnost i senzitivnost ovih testova je između 90 i 95%.

Histološki testovi. Pri gastroskopiji uzimaju se uzorci sluzokože iz antruma i korpusa (po dva uzorka). Senzitivnost i specifičnost histološkog postupka je oko 90% a mogu biti i više u zavisnosti od iskustva patologa.

Molekularni i mikrobiološki postupci u dokazivanju *H. pylori* infekcije retko se koriste u svakodnevnoj praksi.

Što se tiče strategije dijagnostike infekcije *H.pylori* ona je bila jedna od glavnih tema na sva četiri dosadašnja konsenzusa (1996, 2000 – Maastricht, 2006 i 2010 g – Firenca) [7]. Prema smernicama iz Maastricht-a I-III predlaže se različit dijagnostički pristup u bolesnika mlađih i starijih od 45 godina. U grupi mlađih od 45 godina bez tzv. alarmnih simptoma dijagnostički postupak se može sprovesti u ambulanti izabranog lekara jednim od neinvazivnih testova (serologija, urea izdisajni test ili Ag u tolici). Ovaj postupak se zove „testiraj i leči“ (engl. Test and treat). Ukoliko se dobije pozitivan nalaz preporuka je da se sprovede eradikaciona terapija. Treba kontrolisati uspeh terapije korišćenjem ureja izdisajnog testa ili pregledom stolice na Ag *H.pylori* (ne koristi se serologija). Za bolesnike starije od 45 godina kao i za bolesnike sa alarmnim simptomima bez obzira na starost preporučuje se upućivanje gastroenterologu i sprovođenje endoskopskog pregleda sa uzimanjem biopsija. („endoskopirati i lečiti“).

TERAPIJA INFEKCIJE H.PYLORI

Evropska radna grupa za infekciju *H.pylori* na svakom je svom sastanku donosila terapijske preporuke. Smatra se da terapija mora biti trojna, dva antibiotika i antisekretorni lek (ipp). Kao antisekretorni lek koristi se omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol. Što se tiče antibiotika prednost se daje markrolidima (klaritromicin) a kao drugi antibiotik se preporučuje amoksisilin ili metronidazol [8,9]. Najčeće propisivana šema eradikacije je: klaritromicin 2x500 mg i amoksisilin 2x1 g zatim klaritromicin 2 x500 mg i metronidazol 2x400 mg (ili tinidazol 2x400 mg). Opciono može se u lečenju upotrebiti i drugi makrolid azitromicin 1g tokom tri dana. U većini kontrolisanih studija trojnom terapijom se može eradikirati *H.pylori* u najviše 70% bolesnika. Glavni razlog je porast rezistencije *H.pylori* na klaritromicin [10]. Evropski vodič sugeriše različite terapijske preporuke za područja sa nižom rezistencijom na klaritromicin od 20% od onih sa višom. Iz toga razloga sve je veći broj zagovornika za sprovođenje tzv. sekvencijalne i konkomitantne terapije.

Sekvencijalna terapija podrazumeva petodnevno uzimanje IPP + amoksisilin a potom sledećih pet dana IPP + klaritromicin + metronidazol (tinidazol). Uspeh ove terapije je od 85-90% [11].

Konkomitantna terapija podrazumeva istovremeno davanje IPP uz tri antibiotika (amoksisilin, klaritromicin i metronidazol) tokom 7-10 dana. Ova terapija se preporučuje za područja sa visokom primarnom rezistencijom na klaritromicin. Uspeh ove terapije je oko 93%.

Hibridna terapija (sekvencijalno-konkomitantna terapija) podrazumeva prvih 7 dana uzimanje IPP i amoksicilina (2x1 g) a potom narednih 7 dana IPP, amoksisilin (2x1 g), klaritromicin (2x500 mg) i metronidazol (2x400 mg). Uspeh ove terapije se kreće i do 99% [12].

Terapija zasnovana na levofloksacinu. Nekoliko kontrolisanih studija evaluiralo je učinak levofloksacina u eradikacionoj terapiji *H.pylori* (IPP+amoksisilin +levofloksacin). Zaključak ovih studija je da je uspeh ove terapije kao prve linije oko 90%. Takođe, metaanalize su pokazale da je terapija zasnovana na levofloksacinu u drugoj liniji uspešnija od konkomitantne terapije [13].

LITERATURA

- Warren JR, Marshal B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1983 , str. 1273-1275.
- Vucelić B i sar. Gastroenterologija i hepatologija. Medicinska naklada Zagreb, 2002.
- Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med 2002; 347:1175.
- Correa P, Haughton J. Carcinogenesis of Helicobacter pylori. Gastroenterology 2007; 133: 659-72.
- Sipponen P, Hyvarinen H. Role of Helicobacter pylori in the pathogenesis of gastritis, peptic ulcer and gastric cancer. Scand J Med 2002;347:1175-1186.
- Katičić M, Presečki V, Kalenić S i sar. Diagnosis of H.Pylori infection. Liječ Vjes 2002;124(Suppl 1): 16-20.
- Malferheiner P, Megraud F, O Morain C i sar. Menagement of Helicobacter pylori infection the Maastricht IV/Florence Consensus Report. Gut 2012 ; 61:646-64.
- Graham DF, Fischbach J. Helicobacter pylori treatment in era of incesing antibiotic resistance. Gut 2010;59:1143-53.
- Megraud F. Helicobacter pylori antibiotic resistance, prevalence, importance, and advances in testing. Gut 2004; 53: 1374-84.

10. Megraud F. The challenge of H.pylori resistance to antibiotics the comeback of bismuth-based quadruple therapy. *Therap Adv Gastroenterol* 2012; 5: 103-9.
11. Scaccianoce G, Hassan C, Panarese A, Piglionica D, Morini S, Zullo A. Helicobacter pylori eradication with either 7-day or 10-day triple therapies, and with a 10-day sequential regimen. *Can J Gastroenterol* 2006; 20: 113-7.
12. Federico A, Gerarda A, Miranda A, Loguercio C, Romano M. Eradication of Helicobacter pylori infection: Which regimen first? *World J Gastroenterol* 2014; 20: 665-72.
13. Gisbert JP, Fernandez-Bermejon, Molina-Infante J i sar. First-line triple therapy with levofloxacin for Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ;26: 495-500.



Dragoslava Jovanović

Klinički centar Zemun
Beograd

Rad poslat: 10.5.2016.
Revizija urađena: 14.6.2016.
Rad prihvaćen: 10.8.2016.

UPOREDNA ANALIZA KARAKTERISTIKA CEREBROVASKULARNOG OBOLJENJA KOD PACIJENATA SA HIPERTENZIJOM I PACIJENATA SA HIPERTENZIJOM UDRUŽENOM SA APSOLUTNOM ARITMIJOM

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE CHARACTERISTIC CEREBROVASCULAR CONDITION IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND PATIENTS WITH HYPERTENSION ASSOCIATED WITH ABSOLUTE ARRHYTHMIA

ABSTRACT

Introduction: Hypertension, absolute arrhythmia, diabetes mellitus are the most important acquired risk factors for cerebrovascular disease, and at the same time epidemiological parameters that can influence the methods of primary and secondary prevention.

Aim: The aim was to investigate the characteristics of cerebrovascular disease in the group of patients with hypertension as the predominant risk factor compared to the group of patients with associated comorbidities, hypertension and arrhythmia absolute, there are differences in the characteristics of stroke, seen in the light of the specificity of pathophysiological mechanisms.

Method: Used data from a series of patients hospitalized for stroke in a year, 124 of them, of which 79 with hypertension and 45 with hypertension and absolute arrhythmia. The following variables were taken localization, the size of stroke, ischemic or hemorrhagic, the level of the deficit outcome and the result of the rehabilitation, the degree of hemodynamic changes in the blood vessels of the neck. Special group are patients trombolizirani also podeljani the two aforementioned groups. The collected data were comparatively analyzed by the following variables.

Results: Analysis of collected data revealed the existence of significant differences between the two groups of patients in terms of variables - the type and distribution of lesions, the degree of neurological deficit, development and results of clinical rehabilitation and functional recovery, as well as the performance of thrombolysis.

Conclusion: Our study showed no differences in the characteristics of cerebrovascular disease in patients referred to two groups, which are correlated with the pathophysiological mechanisms and pathological changes typical of the effect of risk factors present, that there are significant differences in favor of setting the basic working hypothesis of this study that absolute arrhythmia observed in every single parameter leads to a deterioration in the overall picture of cerebrovascular disease.

UVOD

Van svake sumnje je da je moždani udar najvažnije adultno neurološko oboljenje, kako zbog svoje učestalosti, tako i zbog generalnog stepena funkcionalne onesposobljenosti. Moždani udar je, nakon srčanih oboljenja i maligniteta, treći najčešći uzrok smrti u zemljama razvijenog sveta, pa tako i kod nas, a drugi uzrok smrti u svetu. U Sjedinjenim Američkim Državama na godišnjem nivou se dogodi oko 700000 moždanih udara, od toga oko 600000 ishemijskih, a 100000 hemoragijskih (uključujući i intracerebralne i intraventrikularne, odnosno subarahnoidalne hemoragije). Fatalni ishod obuhvata oko 175000, dok oko 30-35% posledično ima visok stepen funkcionalne onesposobljenosti. Posmatrano na globalnom nivou, uviđa se utisak dodatne dimen-

zije značaja cerebrovaskularnih oboljenja. Smatra se da cerebrovaskularna oboljenja uzrokuju oko 7.8 miliona smrti u svetu, odnosno 13% svih smrtnih slučajeva u toku godine na svetskom nivou. [1] Incidenca varira i iznosi od 100 do 300 novih slučajeva na 100000 stanovnika u toku godine, pri čemu incidenca, kao i stopa mortaliteta rastu sa godinama. Prevalenca se kreće od 600 obolelih na 100000 stanovnika, do 900 u nerazvijenim zemljama. Mortalitet se kreće od 63.5 do 273.4 na 100000 stanovnika godišnje. Procentualne cifre su slične i za naše podneblje, odnosno oko 1/3 slučajeva sa fatalnim ishodom, 1/3 sa visokim stepenom invaliditeta, oko 1/3 sa dobrim oporavkom. U razvijenim zemljama smrtnost od cerebrovaskularnih oboljenja je na drugom mestu, odmah iza srčanih ishemijskih oboljenja, odnosno izjednačena sa zbirnim brojem

umrlih od maligniteta. [2]

Fokus lečenja cerebrovaskularnih oboljenja jeste i mora biti, pre svega, prevencija. Pri tome, hipertenzija i apsolutna aritmija predstavljaju najvažnije stečene faktore rizika cerebrovaskularne bolesti, a u isto vreme epidemiološke parametre na koje možemo uticati metodama primarne i sekundarne prevencije.

CILJ

Cilj istraživanja je uporedno, odnosno komparativno ispitivanje karakteristika cerebrovaskularnog oboljenja kod grupe pacijenata sa hipertenzijom kao glavnim faktorom rizika naspram grupe sa udruženim komorbiditetima – hipertenzijom i apsolutnom aritmijom, odnosno postoje li razlike u karakteristikama moždanog udara, posmatrano u i svetlu specifičnosti patofizioloških mehanizama.

METODA

Korišćeni su podaci iz serije pacijenata hospitalizovanih zbog cerebrovaskularnog insulta tokom jedne godine, njih 124, od kojih 45 sa hipertenzijom i apsolutnom aritmijom, a 79 sa hipertenzijom, pri čemu su kao varijable uzimane lokalizacija, veličina moždanog udara, tip - ishemijski ili hemoragijski, stepen deficita, ishod i rezultat rehabilitacije, stepen hemodinamskih promena na krvnim sudovima vrata. Sakupljeni podaci su komparativno analizirani prema pomenutim varijablama. Potrebno je napomenuti da je veličina uzorka relativno ograničena jer se vodilo računa o poklapanju ostalih varijabli, odnosno prisutnih faktora rizika, koje nisu bile deo istraživanja (pušenje, lipidemija, starosna dob, itd.). Isto tako treba napomenuti da je izostavljena analiza prema polu, kao i prema starosnoj dobi, kao i pacijenti kod kojih je u pitanju bila prva epizoda cerebrovaskularne bolesti, jer su uzimani u analizu samo pacijenti sa određenim karakteristikama cerebrovaskularne bolesti na koje, u okviru analize rezultata, mišljenja smo da se starosna dob mogla apstrahovati, o čemu će dalje biti više reči. Kao posebna grupa, ali suštinski povezana sa našim istraživanjem, praćeni su trombolizirani pacijenti u toku dve godine. Praćeni parametri su bili neposredni rezultat trombolize, klinički tok tokom hospitalizacije, kao i dalji razvoj neurološke slike nakon fizikalne rehabilitacije i u toku prve godine od cerebrovaskularnog insulta.

REZULTATI

U našem istraživanju učestvovalo je ukupno 124 pacijenta, od toga 79 sa hipertenzijom, 45 sa

hipertenzijom i apsolutnom aritmijom. Praćeni su toku godinu dana. Dobijeni rezultati su zasnovani na:

1. Analizi sukcesivnih CT endokranijuma urađenih tokom hospitalizacije, kao i tokom daljeg praćenja nakon fizikalne rehabilitacije i kontrolnih ambulantnih pregleda. Analizirani su neuroanatomski parametri prirode cerebrovaskularnog insulta, lokalizacije, veličine lezije.

2. Određivanja stepena neurološkog deficita, koristeći NIHSS skalu kao metod objektivne procene.

3. Određivanje funkcionalne onesposobljenosti pacijenta preko mRS (modifikovane Rankin skale).

4. Praćenje, odnosno evaluacija neurološkog deficita, opšteg stanja pacijenta tokom hospitalizacije, kao i efekata fizikalne rehabilitacije i stanja pacijenta na sukcesivnim redovnim ambulantnim kontrolama, kao i pojava reinsulta.

5. Grupa tromboliziranih pacijenta tokom dve godine, takođe podeljenih u dve grupe prema istom kriterijumu.

Od 124 pacijenta 80% je bilo sa ishemijskim moždanim udarom, 20% sa hemoragijskim moždanim udarom, a u okviru druge grupe 2% od ukupnog broja pacijenta sa subarahnoidalnom hemoragijom. 42 pacijenta su umrli tokom hospitalizacije ili u toku prvih mesec dana od moždanog udara, od toga 17 iz prve, a 25 iz druge grupe.

U prvoj grupi pacijenta 75% bili su ishemijski, a 25% hemoragijski moždani udari. U drugoj grupi imali smo 65% ishemijskih, a 35% hemoragijskih moždanih udara.

Među pacijentima sa ishemijskim moždanim udarom distribucija lezija je bila sledeća : 70% lezija je bilo u slivu ACM, od toga 50% u slivu cele ACM, 30% samo u „superior division“, a 20% u „inferior division“ ACM, 10% je bilo lokalizovano u zoni irigacije ACA, a 20% u zoni irigacije ACP. Među pacijentima sa hemoragijskim moždanim udarom distribucija je bila sledeća : 85% je bilo lokalizovano u zoni ACM, od čega je 50% svih hemoragija bilo u predelu bazalnih ganglija ili kapsule interne, odnosno „superior branch“ ACM, 5% svih je bilo u predelu ACA, a 10% u predelu ACP.

Prosečna vrednost NIHSS po grupama i posmatranim fazama praćenja bolesnika se kretala na sledeći način : u trenutku prijema u prvoj grupi 10, u drugoj grupi 12, na kraju hospitalizacije u prvoj grupi 8.6, u drugoj grupi 10.5, po završenoj fizikalnoj rehabilitaciji u prvoj grupi 7.3, u drugoj grupi 8, i pri jednogodišnjoj kontroli 7, odnosno 8. Skor prema mRS-u se kretao u opsegu između 3-4.

Nalazi na CD MAV, odnosno TCD-u na žalost nisu bili previše informativni, oko trećine

pacijenta je imalo zanemarljive, oko jedne trećine umerene, a tek oko jedne trećine viskostepene i/ili hemodinamski značajne stenoze magistralnih krvnih sudova vrata, odnosno mozga.

Iz grupe tromboliziranih pacijenata iz dve grupe je odabrano 35 pacijenata, od kojih 25 u prvoj, a deset u drugoj grupi. Kao kriterijum uspešnosti uzimano je poboljšanje u NIHSS skor za više od tri boda, arbitrarno određeno kao parametar značajnog stepena poboljšanja neurološkog deficita zahvaljujući trombolitičkoj terapiji. U prvoj grupi je bilo, prema datom kriterijumu, približno 30% uspešnih tromboliza, dok je u drugoj bilo približno 15%. Procenat uspešnosti je međutim u toku prvih godinu dana pao na približno 20% u prvoj grupi i svega 5% u drugo. Broj smrtnih ishoda je u drugoj grupi bio veći nego u prvoj u odnosu 2:1.

Tokom jednogodišnjeg praćenja od 82 pacijenata 25 je imalo reinsult, od toga 15 iz prve, a 10 iz druge grupe.

DISKUSIJA

Prvo, moramo se osvrnuti još jedanput na pomenute kriterijume koji su, u okviru našeg istraživanja i analize dobijenih rezultata, uzimani kao konstantne varijable. U pitanju su bili prepoznati faktori rizika za cerebrovaskularno oboljenje koji su bili prisutni, a koji nisu bili od neposredno efekta na varijable koje smo hteli da ispitamo – pol, starosna dob, hiperlipidemija, pušenje, BMI. Opet, radi uniformnosti uzorka pacijenata, odabirani su pacijenti koji su imali uniformno distribuirano prisutne pomenute faktore, kako bi se minimalizovao efekat uticaja istih na rezultate. Isključeni su bili pacijenti koji imaju dijabetes melitus i alkoholizam, kao i pacijenti sa malim neurološkim deficitom. Ovo je, s druge strane, neizbežno, u cilju dobijanja što reprezentativnijeg uzorka po postavljenim premisama, za posledicu imalo relativno uzak uzorak ispitanika dobijenih za godinu dana.

Cilj istraživanja, napomenimo još jednaput, nije bila analiza da li i u kojoj meri udruženost faktora rizika povećava rizik od moždanog udara. Dobro je poznat podatak da faktori rizika za cerebrovaskularnu bolest imaju „aditivni efekat“. [3] Ono što smo hteli da ispitamo jeste da li udruženost dva specifična faktora rizika, u ovom slučaju hipertenzije i apsolutne aritmije, ima uticaja na karakteristike cerebrovaskularnog događaja i njegov ishod. Moramo napomenuti da iako je naš uzorak relativno mali, mišljenja smo da relativno uspešno ilustruje ono što je bila osnovna namera ovog istraživanja.

Proanalizirajmo taksativno, jedan po jedan, rezultate dobijenih grupa prema svakom od ispitivanih parametara.

Distribucija tipa lezija odgovara očekivanoj prema literaturnim podacima gde je 80% pacijenata imalo ishemijski moždani udar, 20% hemoragijski moždani udar, od čega 2% subarahnoidalnu hemoragiju.

Analizom CT snimaka jasno se uočava obrazac razlika u lokalizacionoj distribuciji lezije. Kod ishemijskih lezija postoji distribucija prema delovima slivova gde je najčešće u pitanju irigacija prednjeg segmenta ACM, zatim zadnjeg segmenta ACM, na trećem mestu ACP, zatim na kraju zona irigacije ACA. No, ova predilekcija jeste posledica veličine vaskularnog stabla, odnosno zone moždanog tkiva koju snabdeva. S druge strane, u grupi ispitivanih pacijenata sa hemoragijskim cerebrovaskularnim događajem, postoji drugi tip distribucije koji je, kao i kod ishemijske, povezan sa patoanatomskim karakteristikama. Predominantna lokalizacija hemoragijskog moždanog udara u našoj grupi, sa čak 75%, bio je u regionu bazalnih ganglija i kapsule interne i eksterne. Ovo ima jasno anatomsko objašnjenje, ovo su upravo lokalizacije u kojoj se nalaze veoma važne moždane strukture, sa gustim rasporedom vlakana neuronskih puteva na relativno maloj zapremini moždanog tkiva, gde i relativno malo oštećenje u smislu zapremine lezije daje značajan neurološki ispad, a koje su vaskularizovane od strane malih, često i terminalnih grana slivova ACM i ACP. One stoga i prve stradaju usled prolongiranih aterosklerotskih procesa u smislu stenoze, poremećaja strukture zida krvnog suda, ali i trombotičkih i/ili tromboembolijskih dešavanja različitog ishodišta (promene na magistralnim krvnim sudovima vrata i glave, kardiogena trombo-embolija, pre svega kod apsolutne aritmije itd.), dok je istovremeno kolateralna cirkulacija najslabije razvijena. U prilog ovome i činjenica da je i najčešća lokalizacija zona ishemijske van cele ACM jeste upravo u pomenutim regionima.

Ovim dalje možemo da se nadovežemo na diskusiju prvog bitnog cilja našeg istraživanja, u poređenju prirode cerebrovaskularnih događaja kod hipertenzije i apsolutne aritmije.

Rezultati ukazuju da hipertenzija, kao izolovani dominantni faktor rizika za CVB, češće izaziva hemoragijski moždani udar, nego što je slučaj sa apsolutnom aritmijom. Međutim, pacijenti sa apsolutnom aritmijom, procentualno imaju češći hemoragijski moždani udar. Prema podacima iz literature [4, 5], a i rezultati koje smo mi dobili, i ako na relativno malom uzorku, u skladu su sa tim, za to postoje pre svega dva uzroka :

1. upotreba oralnih antikoagulanata
2. češća transformacija primarno ishemijskog moždanog udara (bilo usled tromboze, ili tromboembolijski) zbog oralnih antikoagulanata, ali

i zbog dodatnog poremećaja mehanizma, odnosno sistema koagulacije krvi, kao posledica CVI.

Za objektivnu procenu stepena neurološkog deficita korišćena je NIHSS skala, za procenu funkcionalnog statusa mRS, pri čemu je kao donja granica NIHSS-a za ulazak u grupu ispitanika postavljena vrednost 6-8 (koja korelira sa umereno teškim stepenom neurološkog deficita). Praćena je evolucija neurološkog deficita kako inicijalnog, tako i tokom hospitalizacije, tokom i nakon rehabilitacije kao i naknadnim kontrolnim pregledima. Lezije su u obe grupe bile opsežnije, samim tim i neurološki deficit izraženiji, kod ishemijskih moždanih udara. Međutim, u drugoj grupi su značajno češće bile manje lezije, tzv. „strateški“ moždani udar, kapsularni infarkti ili lezije u „watershead“ zonama, gde postoji jasna disproporcija između zapremine lezije i veličine neurološkog deficita, samim tim i somatskog statusa, prognoze i ishoda.[6] Posmatrano u svim ovim fazama jasno se izdvaja da je ozbiljnost kliničke slike značajno izraženija kod grupe sa pridruženom apsolutnom aritmijom. Odatle i proces rehabilitacije je u ovoj grupi bio dugotrajniji, ali i sa lošijim konačnim rezultatom. Reinsulti su takođe bili češći u ovoj grupi. Na kraju, i smrtni ishodi su bili češći u drugoj grupi. Relativno visoke vrednosti rezultata ne treba da iznenađuju, jer je početna stavka bila da se u ispitivanje uključe pacijenti sa pretežno težom neurološkom slikom, iz pre svega praktičnih razloga, radi dobijanja slike šta možemo u ovom trenutku da očekujemo i šta da uradimo za pacijente sa kliničkom slikom teškog moždanog udara. [7]

Generalno, nije postojala značajna razlika u promenama na magistralnim krvnim sudovima vrata i glave kod pacijenta sa hipertenzijom i grupe sa udruženim hipertenzijom i apsolutnom aritmijom.

Ono što je možda bio i najznačajniji aspekt našeg istraživanja jeste i ishod dugotrajnog funkcionalnog oporavaka ovih pacijenata, kao i sprovođenja protokola za trombolizu primenom alteplaze kod posmatrane dve grupe pacijenata. Ishod oporavka ovih pacijenata, a i pacijenata koji su bili trombolizirani bio je značajno lošiji u grupi pacijenata sa apsolutnom aritmijom, ne samo neposredni i već i rezultat dugoročnog praćenja. Za ovo postoje nekoliko razloga. Manji uspeh trombolize u ranom periodu nakon terapije alteplazom u drugoj grupi može se objasniti, pre svega, činjenicom da je u ovoj grupi češće uzrok ishemijskog moždanog udara trombo-

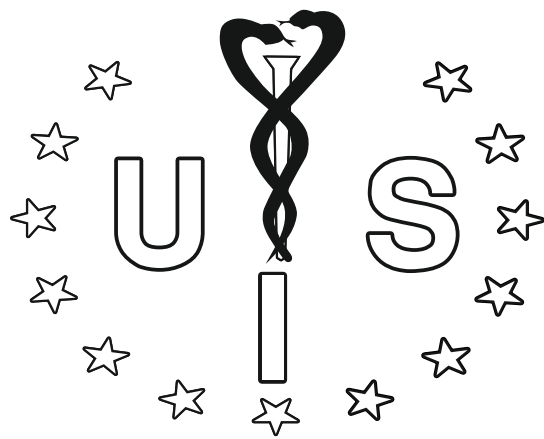
embolijskog, odnosno kardioembolijskog porekla, posledično sa potpunijom opstrukcijom zahvaćenog krvnog suda i moždanog tkiva u njegovom irigacionom području. Drugo, ne treba nikako zanemariti verovatnoću da kod apsolutne aritmije kao uzroka moždanog udara često nije u pitanju jedan tromb već istovremeno, ili sukcesivno, rasejavanje tromboembolusa, što dodatno pogoršava irigaciju moždanog tkiva i ishemijsko oštećenje i posledično dovodi do većeg startnog neurološkog deficita. Takođe, ovi pacijenti češće nego u prvoj grupi, imaju već dosta ranijih klinički „nemih“ ishemijskih akcidenata [8], otuda već hronično narušeniju funkciju kako moždanog tkiva tako i cerebrovaskularnog stabla, sa smanjenjem njihovog funkcionalnog kapaciteta, odnosno rezerve, otuda sa slabijom mogućnošću kompenzacije kod akutnog ishemijskog udara i aktivacije kolateralne cirkulacije. Slično, u drugoj grupi se mogao očekivati, što su naši rezultati i potvrdili, slabiji funkcionalni oporavak tokom fizikalne rehabilitacije i tokom daljeg praćenja. Ovo otuda što su pacijenti iz druge grupe obično inicijalno, kao i nakon trombolize, imali slabiji rezultat, odnosno veći neurološki deficit, iz već pomenutih razloga, ali i otuda, što analogno navedenim mehanizmima, pomenuti pacijenti su skloniji reinsultima, kako velikim, tako i pomenutim manjim, sa njihovim neželjenim „kumulativnim“ dejstvom. Ovaj naš nalaz u snažnoj je saglasnosti sa rezultatima niza nedavnih studija, kao i drugim literaturnim podacima. [9,10]

ZAKLJUČAK

Od faktora rizika za cerebrovaskularnu bolest na koje možemo uticati kako primarnom prevencijom, tako i terapijski metodama, odnosno sekundarnom prevencijom, sa izuzetkom dijabetes melitusa, u najvažnije svakako spadaju hipertenzija i apsolutna aritmija. Rezultati naših ispitivanja su u skladu sa nalazima iz literature, sa snažnim akcentom da je i ovde „zbir veći nego skup delova“, odnosno da postoje značajne razlike između dve grupe ispitanika koje snažno govore u prilog postavke osnovne radne hipoteze ovog istraživanja da apsolutna aritmija u svakom razmatranom pojedinačnom parametru dovodi do pogoršanja celokupne slike cerebrovaskularne bolesti.

LITERATURA

1. Alan H. Ropper, Martin A. Samuels, Joshua P. Klein : Adams and Victor's Principles of Neurology, McGraw Hill, Xth Edition, 2014.
2. Grupa autora : Nacionalni vodič dobre kliničke prakse – Ishemijski moždani udar, Beograd, 2012.
3. Paolo Verdecchia, GianPaolo Reboldi, Roberto Gattobigio, Maurizio Bentivoglio, Claudia Borgioni et all : Atrial Fibrillation in Hypertension Predictors and Outcome, *Hypertension*. 2003; 41:218-223.
4. Leif Friberg, Ma^rten Rosenqvist, and Gregory Y.H. Lip : Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation : the Swedish Atrial Fibrillation cohort study, *European Heart Journal* 2012; 33, 1500–1510
5. Jeff S. Healey, Stuart J. Connolly, Michael R. Gold, Carsten W. Israel, Isabelle C. Van Gelder, Alessandro Capucci, C.P. Lau, Eric Fain et all : Subclinical Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke, *The new engl and journa l of medicine*, 2012; 366; 2, january 12.
6. Daniel E. Singer, Yuchiao Chang, Leila H. Borowsky, Margaret C. Fang, Niela K. Pomernacki, Natalia Udaltsova, Kristi Reynolds, Alan S. Go, : A New Risk Scheme to Predict Ischemic Stroke and Other Thromboembolism in Atrial Fibrillation: The ATRIA Study Stroke Risk Score, *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000250 doi: 10.1161/JAHA.113.000250
7. Lisa Woodhouse, Nikola Sprigg, Philip M Bath : Outcome Comparison Between Patients Suffering a Stroke/TIA or a Moderate/major Bleed: Data From the 'Triple Antiplatelets for Reducing Dependency After Ischaemic Stroke' (TARDIS) Trial, *Stroke*. 2016; 47: AWP418
8. Tommaso Sanna, Hans-Christoph Diener, Rod S. Passman, Vincenzo Di Lazzaro et all : Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation, *The new england journal of medicine*, 2014; 370; 26, june 26.
9. Janelle Cyprich, Amelia K Boehme, Alyana A Samai, Alexander George, Matthew T Ryan, Ramy El Khoury, Sheryl Martin-Schild : Pre-morbid Management of Atrial Fibrillation Does not Modify Short-term Outcome in Acute Ischemic Stroke, *Stroke*. 2016; 47: ATP199
10. Yue, Rongzheng, Li, Dongze, Yu, Jing, Li, Shuangshuang, Ma, Yan, Huang, Songmin, Zeng, Zhi, Zeng, Rui, Sun, Xiaolin : Atrial Fibrillation is Associated With Poor Outcomes in Thrombolized Patients With Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Medicine*: March 2016; Volume 95 - Issue 10 - p e3054



INTERNIST



Dragan Đorđević^{1,2}, Jovana Cvetković¹,
Milan Lović¹, Milan Šljivić¹

¹Institut za lečenje i rehabilitaciju
Niška Banja, Niš

²Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

Rad poslat: 04.4.2016.
Revizija urađena: 16.6.2016.
Rad prihvaćen: 26.6.2016.

TROMBOZA VEŠTAČKOG MEHANIČKOG ZALISKA NA AORTNOJ POZICIJI KAO POSLEDICA SUBDOZIRANE ANTIKOAGULANTNE TERAPIJE

THROMBOSIS OF PROSTHETIC VALVE IN AORTIC POSITION AS A CONSEQUENCE OF UNDER-DOSED ANTICOAGULANT THERAPY

ABSTRACT

Case report of female patient, age 74 years, who had thrombosis of prosthetic valve in aortic position. The cause of thrombosis was under-dosed oral anticoagulant therapy. The valve thrombosis was detected at the end of the third month after the surgery, when the patient came to rehabilitation. Disease with fatigue, suffocation, orthopnea, leg edema were particularly pronounced during the last two weeks. Transvalvular gradient was 122/70 mmHg, obtained by transthoracic echocardiography. In that moment INR was 1.17. The maximal transvalvular gradient was reduced during second day by therapy with enoxaparin subcutaneously for 40 mmHg, and eleventh day for 58 mmHg. In obstructive thrombosis of the left heart to the recommendations is required fibrinolytic therapy or surgical valve replacement. In this case significant improvement was achieved during only parenteral anticoagulant therapy. Systemic embolisation did not registered in this case. This case clearly indicated the importance of rehabilitation as early as possible in the postoperative period after implantation of mechanical valves.

Key words: Thrombosis, prosthetic valve, therapy, rehabilitation

UVOD

Opstuktivna tromboza veštačkog mehaničkog zaliska je retka, ali ozbiljna komplikacija. Dovodi do sistemskih embolija i može zahtevati ponovnu zamenu veštačkog zaliska.[1] Samim tim, nosi značajan morbiditet i mortalitet. U ovom kliničkom prikazu, opisuje se tromboza veštačkog aortnog zaliska, koja je nastala usled loše vođene antiokoagulantne terapije ubrzo nakon implantacije.

PRIKAZ SLUČAJA

Bolesnica starosti 74 godina, dolazi na rehabilitaciju (Institut za lečenje i rehabilitaciju "Niška Banja") tri meseca nakon implantacije veštačkog mehaničkog zaliska na aortnoj poziciji (Sorin Top Hat 19). Zalistik je zamenjen zbog postojanja stenozne aortnog otvora sa gradijentom 68/37 mmHg i izraženih tegoba.

Tegobe u vidu zamaranja pri malom fizičkom naporu uz osećaj nedostatka vazduha bolesnica je zapazila od pre 5-6 godina. Godinu dana unazad osećala je bol u grudima pri fizičkom naporu, koji je trajao 3-4 minuta u odmoru. Tegobe su značajno

kraće trajale prilikom uzimanja nitroglicerina. Lečila se 30-setak godina od povišenog arterijskog pritiska, koji se dobro regulisao antihipertenzivnim lekovima. Od faktora rizika za kardiovaskularne bolesti, bolesnica ima životno doba, arterijsku hipertenziju, nasleđe, gojaznost i lako povišene vrednosti holesterola. Nema drugih komorbiditeta.

Elektrokardiogram pre operacije opisan je u otpusnoj listi kao sinusni ritam, normogram, srčana frekvencija 100/min, nishodna depresija ST segmenta 0.5-1 mm u D1, aVL i V4-V6 (hipertrofija leve komore sa sistolnim opterećenjem).

Laboratorijske analize: glukoza 5.38 mmol/L, kreatinin 86.4 μmol/L, ukupni holesterol 5.88 mmol/L, natrijum 149 mmol/L, kalijum 5.12 mmol/L, mokraćna kiselina 508 mmol/L, leukociti 7.4×10^9 , eritrociti 4.71×10^{12} , hemoglobin 153 g/L, hematokrit 0.39, trombociti 144×10^9 .

Radiografija srca i pluća. Hronično zastoje promene obostrano u srednjim i donjim plućnim partijama. Nema znakova infiltracije i konsolidacije. Oba kostofrenična ugla transparentna. Parcijalno relaksirana desna hemidijafagma. Srčana senka aortne konfiguracije sa elongiranim i sklerotičnim arkusom.

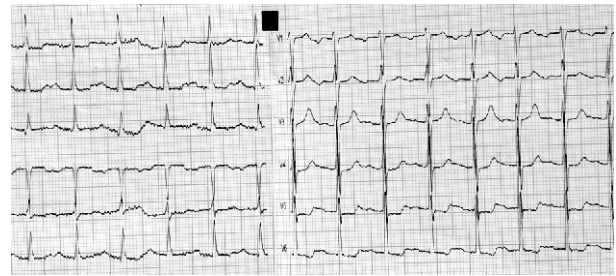
Transtorakalna ehokardiografija. Leva komora očuvanih endokavitarnih dijametara (end-dijastoli dijametar 54 mm, endsistolni 32 mm), hipertrofičnih zidova (septum 13 mm, zadnji zid 12 mm), ejejkciona frakcija je 50%, bez regionalnih ispada kontraktlnosti. Aorta je u korenu 27 mm, kalcifikovanih kuspisa maksimalni gradijent 68 mm, srednji 37 mm. Aortna regurgitacija do 1+, PHT 360 ms. Leva pretkomora je 42 mm, mitralna regurgitacija 1+. Trikuspidna regurgitacija 1+, pritisak u desnoj komori u sistoli je u referentnim granicama. Bez promena na perikardu.

Koronarni angiogram. Glavno stablo leve koronarne arterije normalne dužine, bez stenozе. Prednja descendentna arterija i arterija cirkumfleksa su bez stenozа. Desna koronarna arterija je dominantna, ostijalno sužena 30%, distalno lako ateroskleroza izmenjena.

Nakon navedenog ispitivanja, urađena je zamena aortne valvule veštačkom. Operacija protekla bez komplikacija. Urađena je ehokardiografija četvrtog dana od operacije, kada je nađen maksimalni gradijent na veštačkim aortnim zaliskom 35 mmHg, bez perikardnog izliva. Perioperativni period protekao uredno. Bolesnica je otpuštena sedmog postoperativnog dana. Kontrolni pregled je urađen u kardiološkoj ustanovi nakon dva meseca. Odlučeno je da se bolesnica uputi na rehabilitaciju.

Pri prijemu na rehabilitaciju bolesnica se žali na izrazito brzo zamaranje, već nakon deset metara hoda po ravnom. Uz to oseća gušenje, često noću, pred zoru. Pri zamoru ima bol u grudima i suvi kašalj. Da se brže zamara i da ima gušenje pri zamoru bolesnica je primetila nakon tri nedelje dobrog postoperativnog toka. Navedene tegobe su bile progresivne, a naročito izrazite od pre dve nedelje. Lečena je bronhodilatatorima u lokalnoj ambulanti. Prilikom pregleda bolesnica je bila bleđa, lako dispnoična, nabreklih vratnih vena. Auskultatorno nađen je normalan disajni šum uz prisutne kasno-inspirijumske pukote obostano bazalno. Rad srca bio je ritmičan, frekvencija srca 110/min, prvi ton je bio jasno čujan, zvuk veštačkog zaliska nejasno čujan, prisutan sistolni ejejkcioni šum nad aortom, propagirao se u vrat, četvrtog stepena. Uz to, čuo se dijastolni šum usisavajućeg karaktera pored leve ivice sternuma u trećem međurebarnom prostoru. Arterijski krvni pritisak 160/80 mmHg. Jetra se palpirlala na rebarnom luku. Prisustvo testastog pretibijalnog edema.

Elektrokardiogram pri prijemu. Sinusni ritam, P sinistocardiale, PQ interval 0.20 sekundi, FS 110/min, normogram, depresija ST segmenta nishodnog karaktera do 1 mm u V4-V6 sa bifazičnim T talasima u V5-V6 (slika 1).

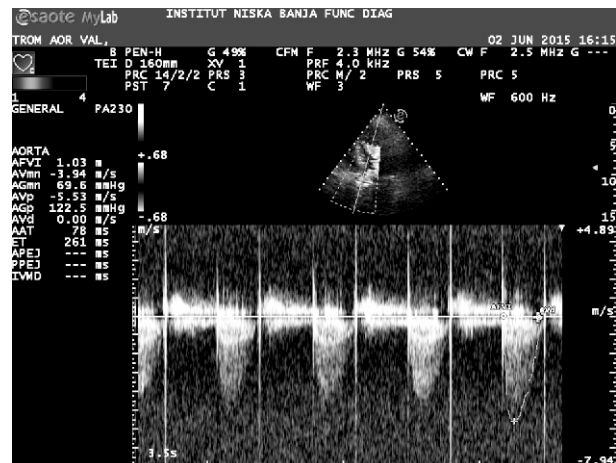


Slika 1. Elektrokardiogram pri dolasku na rehabilitaciju

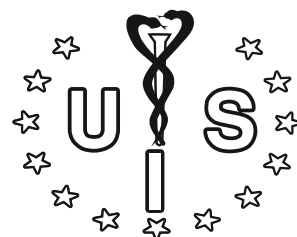
Laboratorijske analize. INR 1.17, glukoza 5.5 mmol/L, ukupni holesterol 6.05 mmol/L, HDL holesterol 0.88 mmol/L, LDL holesterol 4.4 mmol/L, trigliceridi 1.61 mmol/L, leukociti 5.6×10^9 , eritrociti 3.87×10^{12} , trombociti 402×10^9 .

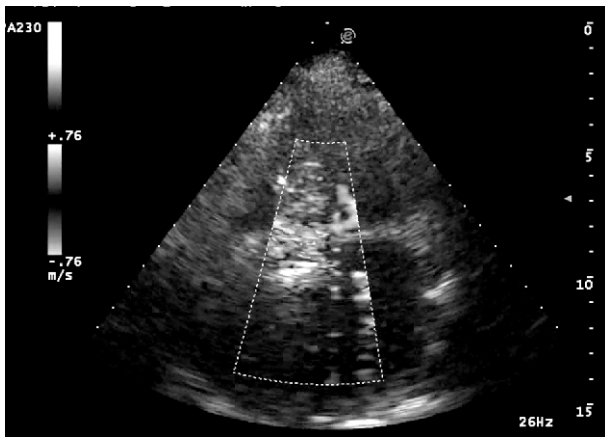
Radiografski snimak grudnog koša. Srčana senka aortne konfiguracije, uvećana. Naglašeni hilusi obostrano. Pojačana bronhovaskularna šara sa mrljastim zasenčenjima difuzno, bazalno konfluentnim. Kosto-frenični uglovi slobodno. Nalaz odgovara zastojnim promenama.

Transtorakalna ehokardiografija. Na veštačkom aortnom zalisku strani ehoi, koji ne dopuštaju dobru vizualizaciju kuspisa. Ima se utisak da je jedan listić zaliska nepokretan. Registrovana je izrazito povećana brzina protoka, do 5.5 m/s i gradijent 122/70 mmHg. Regurgitacija na aortnom zalisku procenjena je na 1-2+ (slika 2 i slika 3).



Slika 2. Protok kroz aorni veštački zalistak – kontinuirani dopler. Vidi se maksimalna brzina protoka 5.5 m/s i gradijent 122/70 mmHg.

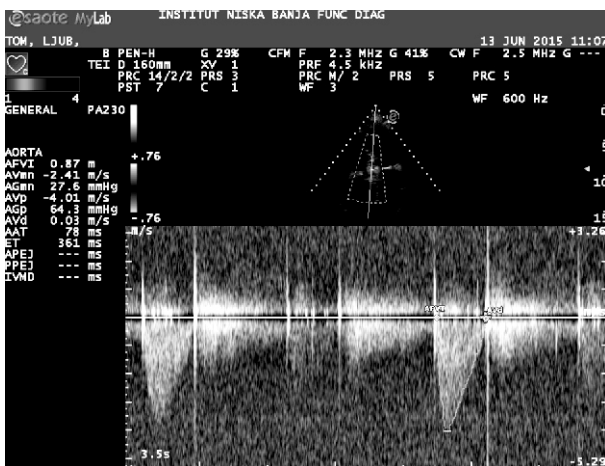




Slika 3. Protok kroz mehanički aortni zalistak iz apikalnog preseka pet srčanih šupljina u ranoj dijasboli. Vide se dodatni ehoi na poziciji veštačkog zaliska, koji menjanju normalan tok krvi kroz zalistak uz postojanje centralnog malza aortne regurgitacije.

Isključena je oralna antikoagulantna terapija (INR 1.17, od operacije uvek ispod 2.0) i započeta terapija enoksaparinom subkutano u dozi 80 mg (1 mg/kg telesne težine) na 12 sati. Pojačana je diuretska terapija, furosemid dve ampule intravenski svaki dan do nestanka otoka i gušenja. Ostala terapija: bisoprolol 2x5 mg dnevno, fosinopril 2x10 mg dnevno, spironolacton 25 mg dnevno, acetylsalicilna kiselina 100 mg dnevno, felodipin 5 mg dnevno, inhibitor protonске pumpe 40 mg ujutru.

Ponovljena transtorakalna ehokardiografija. Pokretljivost veštačkog aortnog zaliska bolja u odnosu na nalaz od pre dva dana. Gradijent 82/52 mmHg, maksimalna brzina protoka 4.5 m/s. Ehokardiogram jedanaest dana nakon započete terapije. Gradijent na veštačkom aortnom zalisku je 64/28 mmHg, maksimalna brzina protoka 4 m/s (slika 3).



Slika 4. Protok kroz aorni veštački zalistak – kontinuirani dopler. Vidi se maksimalna brzina protoka 4 m/s i gradijent 64/28 mmHg.

Nakon smanjenja gradijenta na veštačkom zalisku započeta je oralna antikoagulantna terapija, tako da je dostignut INR 3.34 i obustaljena parenteralna terapija niskomolekularnim heparinom. Bolesnica je otpuštena kući sa predlogom da se uradi transezofagealna ehokardiografija. Narednih meseci bolesnica je kontaktirana telefonom, posebno u vezi vrednosti INR-a i korekcije terapije. Transezofagealna ehokardiografija urađena je u ustanovi gde je bolesnica operisana i nije predložena promena načina lečenja (nalaz nedostupan). Vrednosti INR-a održavane su u referentnim vrednostima. Bolesnica u daljem toku nije imala bolove u grudima, brzo zamaranje niti gušenje.

DISKUSIJA

Rehabilitacija bolesnika nakon zamene zalistaka veštačkim je vrlo važan period u lečenju ovih bolesnika. Fizička neaktivnost pre operacije i dugo ležanje nakon operativnog zahvata dovodi do gubitka fizičke kondicije, favorizuje trombozu i moguće tromboembolijske komplikacije (plućna embolija). Pored fizičkih i psihičkih problema, u postoperativnom periodu neophodna je i edukacija bolesnika jer se javlja potreba za doživotnom antikoagulantnom terapijom i postoji opasnost za razvoj bakterijskog endokarditisa. Imajući ovo u vidu, postoji nedvosmislena potreba za rehabilitacijom ovih bolesnika.[2] Rehabilitacija kod prikazane bolesnice nije sprovedena u punom obimu, jer je na početku rehabilitacije dijagnostikovana tromboza veštačkog zaliska.

Radna grupa za valvularne bolesti srca, trombozu, rehabilitaciju i fiziologiju fizičkog treninga Evropskog udruženja kardiologa izdalo je preporuke za lečenje bolesnika nakon operacije valvula. Za rani postoperativni period i rehabilitaciju se ističe da se postiže podjednako povoljan efekat fizičkog treninga kako za koronarne bolesnike tako i za bolesnike sa operacijom valvula. Multidisciplinarni rehabilitacioni program trebalo bi da bude dostupan svim bolesnicima sa operacijom valvula. To je posebno važno za bolesnike koji u postoperativnom periodu imaju srčanu insuficijenciju kao komplikaciju. Preporučuje se da se uradi ehokardiografija postoperativno i na kraju rehabilitacije da bi se omogućilo poređenje sa narednim ispitivanjima u periodu praćenja. Bolesnike treba edukovati u pogledu antikoagulantne terapije, interakcije lekova i doziranja lekova ako je neophodno, u pogledu raspoznavanja važnih simptoma i o drugim elementima zdravog načina života. Selektovanoj grupi bolesnika treba uraditi ergometrijsko testiranje imajući na umu da je tolerancija fizičkog napora mnogo manja kod bolesnika nakon zamene mitralne valvule u odnosu

na bolesnike nakon zamene aortne valvule, posebno ako postoji rezidualna plućna hipertenzija. Najbolje rezultate fizičkim treningom postižu bolesnici sa zamenom aortne valvule i očuvanom funkcijom leve komore, kao i bolesnici sa rekonstrukcijom mitralne valvule i očuvanom funkcijom leve komore. Submaksimalni test fizičkim opterećenjem se može uraditi najranije 2 nedelje nakon operacije zalistaka.[3]

Tromboza veštačke mehaničke valvule je ozbiljna komplikacija. Neopstruktivne tromboze se mnogo češće javljaju u odnosu na opstruktivne. Visokorizične situacije za trombozu valvula su rani postoperativni period, prekid antikoagulantne terapije zbog neke operacije, neadekvatna antikoagulantna terapija ili trudnoća.[1] Kod naše bolesnice verovatno najvažniji faktor bio je loše vođena antikoagulantna terapija. Vrednosti INR-a od same operacije do rehabilitacije bile su 100% ispod terapijskih vrednosti.

Tromboza veštačke valvule može se klinički prezentovati akutno, ali je češća prezentacija subakutno ili hronično. Trombi se mogu formirati u vidu slojeva, sa različitim stepenom organizovanosti.[4] Kod prikazane bolesnice, evidentno pogoršanje opšteg stanja nastalo je tri nedelje nakon operacije. Ipak, značajno pogoršanje nastupilo je krajem trećeg meseca od implantacije veštačkog zaliska. Tromboza je dovela do disfunkcije valvule, naglog porasta transvalvularnog gradijenta i pojave insuficijencije leve komore. Poznato je da tromboza zaliska često dovodi do sistemskih embolija, što nije bio slučaj kod ove bolesnice.

Kada postoji sumnja da postoji tromboza zaliska, potrebno je pažljivo i neodložno ispitivanje. Sumnja uvek postojati ako je loše vođena antikoagulantna terapija ili postoje stanja koja vode u povećanu koagulabilnost (dehidracija, infekcije i sl.).[5,6] Auskultacijom se zapaža gubitak i promena karaktera tonova veštačkog zaliska. Uz to, javljaju se novi šumovi koji ukazuju na disfunkciju zaliska. Kod prikazane bolesnice zvuk veštačkog zaliska bio je prigušen, javio se sistolni ejekcioni šum i dijastolni šum nad aortom. U cilju potvrde tromboze zaliska od koristi je sinefluoroskopija, transtorakalna i transezofagealna ehokardiografija. U našoj ustanovi mogla je da se uradi samo transtorakalna ehokardiografija. Ehokardiografski znakovi za trombozu veštačkog zaliska su: smanjeni pokreti listova zaliska, vidljivi tromb, abnormalan protok kroz valvulu, centralna regurgitacija kroz veštački zalistak i povišeni transvalvularni gradijent. U ovom slučaju svi navedeni ehokardiografski znakovi bili su prisutni. Posebno je bio ubedljiv nalaz značajnog porasta transvalvularnog gradijenta, koji je od 35 mmHg

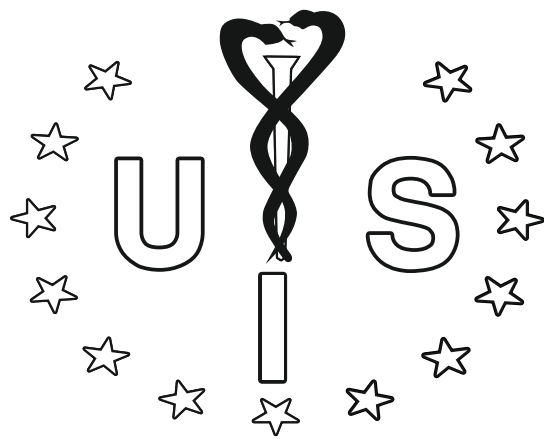
postoperativnog maksimalnog gradijenta porastao na 122 mmHg. Bolesnica je imala zalistak dimenzije 19. Zalistak veličine 19 često može imati povećani gradijent, što može dovesti do dijagnostičkih dilema. Ova dilema se rešava sinefluoroskopski, kada se dokaže da su listovi veštačkog zaliska pokretni.

Lečenje tromboze veštačkog zaliska povezano je sa povećanim rizikom, bez obzira na terapijsku opciju koja je uzeta. Hirurgija nosi rizik jer se izvodi u uslovima hitnosti, posebno ako bolesnici imaju srčanu insuficijenciju i pripadaju četvrtoj NYHA klasi, s jedne strane, a sa druge strane to je reoperacija koja sama po sebi nosi rizik. Fibrinoliza nosi rizik od krvarenja, sistemskih embolija i ponovljene tromboze.[6] Neodložna ili hitna zamenjena trombozirane valvule preporučuje se kod kritično bolesnih osoba, bez ozbiljnih komorbiditeta. Pri tome treba ugraditi manje trombogenu valvulu. Fibrinolizu treba sprovesti kod kritično bolesnih osoba, kod kojih se ne može bezbedno uraditi operacija zbog komorbiditeta ili loše funkcije srca pre nastanka tromboze.[7] Takođe, u situaciji kada hirurgija nije odmah dostupna ili je transport nemoguć. Fibrinoliza je manje uspešna kod tromboze mitralne veštačke valvule, u hroničnom tromboziranju ili zbog prisustva panusa, koji se teško razlikuje od tromba.[5,6] Neopstruktivne tromboze se otkrivaju najčešće nakon sistemske embolije. U slučaju većih tromba (≥ 10 mm) dijagnostikovanih transezofagealnom ehokardiografijom preporučuje se hirurško lečenje ili ako perzistiraju i nakon fibrinolitičke terapije.[8] S obzirom da se tromboza zaliska postepeno razvijala i da je bolesnica hemodinamski stabilizovana, započeta je terapija enoksaparinom. I ako je bila prema preporukama indikovana fibrinolitička terapija za opstruktivne tromboze levog srca, definitivna odluka da se ne uključi donešena je nakon dva dana kada je zapaženo smanjenje maksimalnog transvalvularnog gradijenta za 40 mmHg i srednjeg gradijenta za 18 mmHg.[9] U daljem toku lečenja došlo je do daljeg smanjenja gradijenta, bez pojave sistemskih embolija. Ovde treba naglasiti da i ako je došlo do povoljnog ishoda kod prikazane bolesnice, ipak treba poštovati preporuke i u slučajevima opstruktivne tromboze veštačkog zaliska proceniti odnos koristi i štete, a zatim započeti terapiju fibrinolikom.[7,9]

Umesto zaključka može se reći da ovaj slučaj nedvosmisleno ukazuju na značaj rane rehabilitacije u postoperativnom periodu, nakon implantacije veštačkog mehaničkog zaliska, kada je rizik za trombozu zaliska najveći. U tom periodu neophodna je edukacija pacijenata u vezi antikoagulantne terapije, kako bi se prevenirale po život opasne komplikacije.

LITERATURA

1. Separham A, Ghaffari S, Aslanabadi N, et al. Prosthetic Valve Thrombosis. *Card Surg* 2015;30:246–250.
2. Bošković D. Rehabilitacija bolesnika sa ugrađenim veštačkim valvulama. *Rehabilitacija kardiovaskularnih bolesnika*, 1983; 163-6
3. Butchart GE et al. in Working groups on valvular heart disease, thrombosis and cardiac rehabilitation and exercise physiology, European Society of Cardiology. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart Journal* 2005; 26: 2463-2471.
4. Roudaut R, Serri K, Lafitte S. Thrombosis of prosthetic heart valves: diagnosis and therapeutic considerations. *Heart* 2007;93:137–142.
5. Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, et al. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and doppler ultrasound: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:975–1014.
6. Roudaut R, Lafitte S, Roudaut MF, et al. Management of prosthetic heart valve obstruction: fibrinolysis versus surgery. Early results and long-term follow-up in a single-centre study of 263 cases. Early results and long-term follow-up in a single-centre study of 263 cases. *Arch Cardiovasc Dis* 2009;102:269–277.
7. The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart Journal* 2012; 33: 2451–2496.
8. Laplace G, Lafitte S, Labe`que JN, Perron JM, Baudet E, Deville C, Roques X, Roudaut R. Clinical significance of early thrombosis after prosthetic mitral valve replacement: a postoperative monocentric study of 680 patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1283–1290.
9. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary. *JACC* 2014; 63: 2438-2488.



INTERNIST



Milan Lović, Ivan Tasić, Dragan Đorđević

OPTIČKA KOHERENTNA TOMOGRAFIJA NASUPROT
INTRAVASKULARNOM ULTRAZVUKU 353

Radisavljević Mirjana, Bjelaković Goran, Nagorni Aleksandar, Jović Jasna

MELD SKOR U PROCENI PROGNOZE TERMINALNE CIROZE JETRE 359

Predrag Petrović

HELIKOKAKTER POZITIVNI GASTRITISI 365

Dragoslava Jovanović

UPOREDNA ANALIZA KARAKTERISTIKA CEREBROVASKULARNOG OBOLJENJA KOD
PACIJENATA SA HIPERTENZIJOM I PACIJENATA SA HIPERTENZIJOM UDRUŽENOM
SA APSOLUTNOM ARITMIJOM 369

Dragan Đorđević, Jovana Cvetković, Milan Lović, Milan Šljivić

TROMBOZA VEŠTAČKOG MEHANIČKOG ZALISKA NA AORTNOJ POZICIJI KAO
POSLEDICA SUBDOZIRANE ANTIKOAGULANTNE TERAPIJE 375



INTERNIST

Uputstvo za pisanje rada

Opšta uputstva

Tekst rada kucati u programu WORD, Latinicom, sa dvostrukim prevodom, isključivo fontom Times New Roman i veličinom slova 12 (12Pt). Posle svakog znaka interpukcije staviti samo jedan prazan karakter. Ako se u tekstu koriste specijalni znaci (simboli), koristiti font Symbol.

Radove slati isključivo na srpskom jeziku, osim sažetka rada koji je na engleskom jeziku.

Radove slati putem elektronske pošte na adresu (email: info@uis.org.rs)

Rad mora da sadrži:

1. Naslovna strana

Na prvoj stranici treba navesti sledeće:

- Naslov rada
- Puna imena i prezimena autora (bez titula)
- Zvaničan naziv ustanove u kojima autori rade i mesto i to redosledom koji odgovara indeksiranim brojevima autora.
- Ukoliko je rad saopšten na nekom stručnom sastanku, navesti naziv sastanka, kao i mesto i vreme održavanja.
- Na dnu stranice navesti ime i prezime, adresu za kontakt i email adresu, jednog od autora radi korespondencije.

2. Sažetak (abstrakt)

Sažetak, na posebnom listu na engleskom jeziku, do 500 reči, u prikazima slucajeva do 200, na kraju sažetka navesti 2-6 ključnih reči. Sažetak mora da sadrži: uvod, cilj rada, metod rada, rezultate i zaključak.

3. Tekst

Tekst originalnog rada mora da sadrži: uvod, cilj rada, metodologiju, rezultate, diskusiju, zaključak, litreaturu.

Prikaz bolesnika: uvod, prikaz bolesnika, diskusija, literatura. Ne treba koristiti imena bolesnika, inicijale ili brojeve istorija bolesti.

Za nazive lekova koristiti isključivo generička imena.

4. Literatura

Korišćenu literaturu otkucati na posebnom listu iza teksta. Reference numerisati rednim arapskim brojevima prema redosledu navodjenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30.

5. Legende za slike, grafikone, tabele

Legende za slike poslati na posebnom listu, na kraju rada iza literature. Grafikone poslati na posebnom listu, redni broj i naslov se pišu iznad grafikona. Tabele poslati na posebnom listu, redni broj i naslov se pišu iznad tabele

Obim rukopisa: Celokupni rukopis rada mora iznositi za originalni rad, do 5000 reči, za prikaz bolesnika do 2000 reči.

Prpratno pismo: Uz rad obavezno poslati propratno pismo, koje treba da sadrži:

- Izjavu da rad nije predhodno publikovan i da nije podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu
- Izjavu da su rukopis pročitani i odobrili svi koautori.

Slanje rada: Rukopis rada i svi prilozi uz rad dostavljaju se putem emaila: info@uis.org.rs

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

616.1/4.

INTERNIST : naučni časopis Udruženja internista Srbije = scientific journal of Serbian Association of Internal Medicine / glavni urednik Aleksandar Nagorni . - Vol. 1 (2009) - . - Niš (Jovana Ristića 20-2) : Udruženje internista Srbije, 2009 (Niš : Punta) . - 28 cm

Tromesečno
ISSN 1821-0872 = Internist (Niš)
COBISS.SR-ID 156455436

Instructions for writing a paper

General instructions

Type the text of the paper in WORD program, in Latin, with double spacing, using only Times New Roman font of size 12 (12Pt). After every punctuation mark, leave just one blank space. If special signs (symbols) are used in the text, use Symbol font. Send the papers only in Serbian, except for the paper abstract which should be in English.

Send the papers by e-mail address (email: info@uis.org.rs)

The paper has to contain:

1. Front page

State the following on the front page:

- Paper title
- Full names and surnames of the authors (without titles)
- Official name of the institution and town where authors work in the order respective to the indexed numbers of the authors
- If the paper has been presented at some scientific meeting, name the meeting, as well as when and where it was held.
- At the bottom of the page, state the name and surname, contact address and e-mail address of one of the authors for the sake of correspondance

2. Abstract

Abstract, should be on a separate sheet of paper in English, up to 500 words, in case reports up to 200 words, with 2-6 key words stated at the end. Abstract should contain: introduction, purpose of the paper, working method, results and the conclusion

3. Text

Text of the original paper must contain: introduction, purpose of the paper, methodology, results, discussion, conclusion and literature.

Patient's report: introduction, patients' report, discussion, literature. Names of patients, initials or numbers of case reports should not be used

For medication names use just generic names.

4. Literature

Type used literature on a separate sheet of paper after the text. References should be numbered by ordinal Arabic numbers according to their appearance in the text. Number of references should not exceed over 30.

5. Legends for pictures, graphs and tables

Send legends for pictures on a separate sheet, at the end of the paper after literature. Send graphs on a separate sheet, ordinal number and title should be written above the graph. Send tables on a separate sheet, ordinal number and title should be written above the table.

Manuscript opus: The entire manuscript for original paper must have 5000 words, that is 2000 words for patient's report

Covering letter: It is obligatory to send with the paper a covering letter which should contain:

- A statement that the paper has not been published before and that it has not been submitted for publishing in another magazine
- A statement that the manuscript has been read and approved by all co-authors

Sending of the paper: Paper manuscript and all the supplements should be sent by email: info@uis.org.rs

