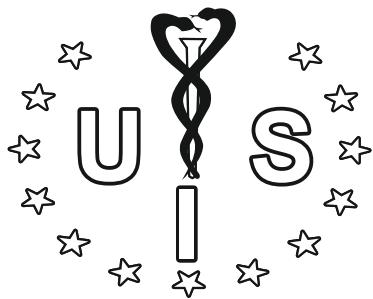


ISSN 1821-0872



INTERNIST

NAUČNI ČASOPIS
UDRUŽENJA INTERNISTA SRBIJE

SCIENTIFIC JOURNAL
OF SERBIAN ASSOCIATION OF INTERNAL MEDICINE

VOLUME 1, JANUAR 2009, BROJ 1

Naučni časopis
Udruženja internista Srbije

INTERNIST

Predsednik izdavačkog saveta:
Prof. dr Branko Lović - predsednik Udruženja internista
Srbije

Glavni urednik:
Prof. dr Aleksandar Nagorni

Zamenik glavnog urednika:
dr Dragan Lović

Scientific Jurnal of
Serbian Association of internal medicine

INTERNIST

President of editorial council
Prof. dr Branko Lović
President of the Serbian Association of internal medicine

Editor in Chief:
Prof. dr Aleksandar Nagorni

Assistant Editor in Chief:
dr Dragan Lović

IZDAVAČKI SAVET / EDITORIAL COUNCIL

Akademik Prof. dr Miodrag Ostojić
Akademik Prof. dr Vladimir Kanjuh
Prof. dr Zorana Vasiljević
Prof. dr Milan Nedeljković
Prof. dr Nebojša Lalić
Prof. dr Nemanja Damjanov
Prof. dr Dragana Jovanović
Prof. dr Marija Mitić-Milikić
Prof. dr Mirjana Bogić
Prof. dr Dušica Čeleketić
Prof. dr Mirko Bulajić
Prof. dr Miodrag Krstić
Prof. dr Petar Seferović
Doc. dr Branko Beleslin
Prof. dr J.W.F Elte (Netherland)
Prof. dr Eugene Joseph Kucharz (Poland)
Prof. dr Anna Kotulska (Poland)
Prof. dr Aleksandra Stanković
Prof. dr Stojan Radić
Prof. dr Slobodan Antić
Prof. dr Stevan Trbojević, (BiH)
Prof. dr Davor Štimac, (Croatia)
Prof. dr Nenad Joksimović, (FYR of Macedonia)
Prof. dr Ivana Stanković
Prof. dr Tanja Pejčić
Prof. dr Dušan Jovanović
Prof. dr Dragomir Damjanov
Prof. dr Ivan Tasić
Doc. dr Petar Svorcan
Prof. dr Zorica Lazić

UREĐIVAČKI ODBOR / EDITORIAL BOARD

dr Zorica Cvetković
dr Nenad Crnčević
dr Tanja Jozić
Ass. dr Predrag Mitrović
dr Aleksandra Milošević
dr Dimitrije Janković
dr Dragan Vasić
dr Živoslava Branković
dr Radmila Živković
Doc. dr Svetlana Apostolović
Doc. dr Dragan Djordjević
Ass. dr Viktor Stoičkov
dr Vladan Petrović
dr Vladimir Colić

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



Nagorni A, Milanović J,
Arsić R, Bjelaković G, Brzački V,
Benedeto-Stojanov D,
Radovanović-Dinić B, Petrović B

Klinika za gastroenterologiju i
hepatologiju Kliničkog centra Niš

Rad poslat: septembra 2008

Revizija urađena: oktobra 2008

Rad prihvaćen: oktobra 2008

ZNAČAJ URGENTNE EZOFAGOGASTRODUODENOSKOPIJE U BOLESNIKA SA KRVARENJEM IZ PROKSIMALNOG SEGMENTA DIGESTIVNOG TRAKTA

ABSTRACT

THE IMPORTANCE OF URGENT OESOPHAGOGASTRODUODENOSCOPY IN PATIENTS WITH THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT BLEEDING

The bleeding from the upper gastrointestinal tract is important medical problem. Acute upper gastrointestinal tract bleeding is one of the major cause of morbidity and mortality. Urgent endoscopy, 6-12 hours from the begining of bleeding is a way to stop bleeding with endoscopic hemostatic methods and to prevent further complications. In 120 patients with bleeding peptic ulcers injection hemostasis was done. Initial hemostasis was obtained in 94.1% patients. Rebleeding rate was 10%, mainly in patients with ulcer localisation on the posterior duodenal wall and posterior gastric body wall. Rebleeding was stopped in 83.3% of patients. Endoscopic injection therapy is effective and safe. Rebleeding should be treated first by further endoscopic therapy, although clinical judgement and localization of ulcer have to be considered for eventually urgent surgery.

Key words: peptic ulcer bleeding, urgent endoscopy, injection hemostasis

UVOD

Krvarenje iz proksimalnog segmenta gastrointestinalnog trakta je i dalje značajan medicinski problem. Akutno krvarenje iz gornjeg segmenta digestivnog trakta je jedan od glavnih uzroka morbiditeta i mortaliteta. Procjenjuje se da je godišnja incidenca 50-150 na 100 000 stanovnika u različitim geografskim sredinama (1-3). Peptična ulkusna bolest je najčešći uzrok akutnog proksimalnog krvarenja i odgovorna je za oko polovinu svih krvarenja (2). Uznapredovala i brža dijagnostika (urgentna proksimalna endoskopija), brojne endoskopske hemostatske procedure (injekciona hemostaza, termokoagulaciona hemostaza, mehanička hemostaza, idr) (4), koje su sigurne i efikasne (5) nisu značajno izmenile ukupni mortalitet u poslednjih 30-ak godina koji iznosi 7-10% (6,7). Gastroduodenalna ulkusna bolest je najčešći uzrok akutnog gastrointestinalnog krvarenja (8). Ulkusna bolest je odgovorna za sve do 50% bolesnika sa manifestnim gornjim gastrointestinalnim krvarenjem (9,10). Ponovljeno, recidivantno krvarenje povećava stopu mortaliteta. Recidivantno krvarenje nakon endoskopske terapije krvarećih ulkusa se ispoljava u više od 20% slučajeva (11).

MATERIJAL I METODE

U Odseku za digestivnu endoskopiju Klinike za gastroenterologiju i hepatologiju Kliničkog centra u Nišu u periodu od 1 januara 2008 godine do 31 decembra 2008 godine urađeno je 5037 proksimalnih endoskopija. Urgentne proksimalne endoskopije (endoskopije izvršene unutar 12h od manifestnog digestivnog krvarenja) su obavljene u 1225 bolesnika. Endoskopske hemostatske procedure su sprovedene kod 137 bolesnika. U zavisnosti od endoskopskog nalaza peptičniulkusi su klasifikovani po Forrestovoj klasifikaciji. I-aktivno krvarenje (Ia-arterijsko, špricajuće krvarenje, Ib-vensko, slivajuće krvarenje), II.stigmata krvarenja (IIa-vidljivi krvni sud, IIb-adherentni koagulum, IIc-tamna baza), III-bez stigmata krvarenja (12). Varikoziteti jednjaka, u zavisnosti od opsežnosti zahvatanja lumena su prema Paquetu klasifikovani na I, II i III stepen. Bolesnicima sa aktivnim krvarenjem i stigmatama krvarenja (IIa i IIb), kao i bolesnicima sa aktivnim krvarenjem iz rupturisanih varikoziteta jednjaka radjene su endoskopske hemostaze i to: ulkusna krvarenja, injeciranjem rastvora adrenalina 1:10000 u okolinu ulceracije u 4 kvadranta po 2ml, a zatim još 2ml direktno u krvni

sud, ili već opisanom injekcionom hemostazom uz aplikovanje 1 do 3 mehanička hemoklipa; krvarenja iz varikoziteta jednjaka 2% i 3% polidokanolom intravarikoznom ili paravarikoznom tehnikom, po 2ml po ubodu u ukupnom volumenu od 10ml, ili injeciranjem 0,1-0,2ml apsolutnog alkohola u ukupnom volumenu od 1ml.

Po postignutoj hemostazi bolesnicima su naredna 3 dana parenteralno ordinirani inhibitori protonске pumpe (pantoprazol ili esomeprazol), jedna ampula na 12 sati.

REZULTATI

U 137 bolesnika, 89 muškaraca i 48 žena, starosti 18 do 86 godina, prosečno 64. godina obavljene su hemostatske endoskopske procedure. U 120 (87,6%) bolesnika hemostazirani su krvareći peptički ulkusi, a u preostalih 12,4% bolesnika krvarenje nakon polipektomije u 3 bolesnika, hemostaza krvarećih varikoziteta jednjaka u 5 bolesnika i krvarenje iz rascepa sluzokože ezofagogastričnog spoja-Mallory-Weiss-ov sindrom u 9 bolesnika. U daljoj analizi bavićemo se krvarećim peptičnim ulkusima. U 113 (94,1%) bolesnika postignuta je inicijalna hemostaza. Inicijalna hemostaza nije postignuta u 6 bolesnika sa arterijskim krvarenjem (Forrest Ia) i u jednog

Tabela 3. Lokalizacija krvarenja u odnosu na Forrestovu klasifikaciju

Lokalizacija	Forrest Ia	Forrest Ib	Forrest IIa	Forrest IIb	Ukupno
Antrum	4 (20%)	6 (30%)	3 (15%)	7 (35%)	20
Korpus	7 (18,4%)	13 (34,2%)	8 (21%)	10 (26,3%)	38
Bulbus	9 (14,6%)	21 (33,9%)	13 (20,9%)	19 (30,6%)	62
Ukupno	20 (16,7%)	40 (33,3%)	24 (20%)	36 (30%)	120

bolesnika sa venskim krvarenjem (Forrest Ib), odnosno u 4 bolesnika sa aktivnim krvarenjem iz duodenalnog i u 3 bolesnika sa aktivnim krvarenjem iz želudačnog ulkusa. Duodenalni ulkusi u kojih nije postignuta inicijalna hemostaza su bili locirani na zadnjem zidu bulbusa, a želudačni na zadnjem zidu korpusnog segmenta želuca.

U 90% bolesnika sprovedena je injekciona hemostaza rastvorom adrenalina, a u 10% bolesnika sprovedena je kombinovana tehnika injekcione hemostaze i plasisranja 1-3 hemoklipa. Relativno mali broj bolesnika sa mehaničkom (hemoklip) hemostaza je posledica tehničkih problema sa akcesorijama za aplikaciju hemoklipseva.

Duodenalni ulkus je bio razlog za hemostazu u 62 (51,6%), a želudačni ulkus u 58 (48,4%) bolesnika, $p>0,05$.

Lokalizacija krvarećeg ulkusa u duodenuma u odnosu na zid je prikazana na tabeli 1.

Tabela 1. Lokalizacija krvarećeg duodenalnog ulkusa

Lokalizacija	Broj	Učestalost
Prednji zid	29	46,8%
Zadnji zid	32	51,6%
Baza bulbusa	1	1,6%
Ukupno	62	100%

Ne zapaža se statistička značajna razlika u lokalizaciji ulkusa na prednjem i zadnjem zidu duodenuma.

Krvareći želudačni ulkusi su lokalizovani u svim segmentima želuca (tabela 2).

Tabela 2. Lokalizacija krvarećih želudačnih ulkusa

Lokalizacija	Broj	Učestalost
Antrum	20	34,5%
Korpus	38	65,5%
Ukupno	58	100%

Ulkusi korpusne lokalizacije su statistički značajno češći od ulkusa antralne lokalizacije ($p<0,05$). Kada je u pitanju lokalizacija korpus, preovladavaju ulceracije koje su lokalizovane na zadnjem, u odnosu na prednji zid i malu krivinu ($p<0,05$).

Na tabeli 3 prikazana je lokalizacija krvarenja u odnosu na Forrest klasifikaciju.

Analizom krvareće lezije po Forrestovoj klasifikaciji zapaža se da po svim lokalizacijama (antrum, korpus, bulbus) je aktivno krvarenje (Forrest Ia i Ib) gotovo zastupljeno sa polovinom svih krvarećih lezija, pri čemu je slivajuće, vensko krvarenje (Forrest Ib) češće zastupljeno od aktivnog arterijskog krvarenja (Forrest Ia). Zapažene razlike statistički nisu značajne.

Ulkusi sa znacima skorašnjeg krvarenja, ili stigmatama krvarenja (Forrest IIa i IIb) su sa gotovo identičnom učestalošću kao i lezija tipa Forrest I, pri čemu su učestalije ulceracije sa koagulumima u dnu ulceracije (Forrest IIb) u odnosu na vidljivi krvni sud (Forrest IIa), po svim lokalizacijama. Zapažene razlike statistički nisu značajne, $p>0,05$.

U 12 (10%) bolesnika sa inicijalnom hemostazom, 8-72h nakon interventne procedure došlo je do recidivantnog krvarenja, koje je uspešno endoskopski zaustavljeno u 10 (8,33%) bolesnika, dok su preostala dva bolesnika hirurški zbrinuta. Recidivano krvarenje je verifikovano u 7 bolesnika

sa duodenalnim i 5 bolesnika sa želudačnim ulkusom. U bulbusu lokalizacija ulkusa sa recidivnim krvarenjem je bilo zadnji zid u 6 bolesnika i prednji zid u jednog bolesnika, a u želucu svi ulkusi su lokalizovani na zadnjem zidu korpusa želuca. U 10 (83,3%) slučajeva recidivantnog krvarenja inicijalna lezija je bila Forrest Ia ili Forrest Ib, a preostale dve Forrest IIa.

DISKUSIJA

Krvarenje je jedna od najznačajnijih komplikacija peptične ulkusne bolesti. Peptični ulkusi su odgovorni za oko 50% od približno 300 000 hospitalizacija od akutnog gornjeg gastrointestinalog krvarenja u SAD (13). Iako je broj hospitalizacija zbog nekomplikovanih ulkusa u padu u zapadnim zemljama u poslednjih tridesetak godina, broj hospitalizacija zbog krvarećih ulkusa je ostao relativno stabilan (13,14).

Proksimalna endsoskopija je najegzaktnija dijagnostička metoda u bolesnika sa proksimalnim, manifestnim digestivnim krvarenjem koje se ispoljava hematomezom i/ili melenom. Svakako je najznačajniji nalaz, pored otkrivanja mesta krvarenja i procena aktivnosti krvarenja prema Forrestovoj klasifikaciji (12). Veliki izazov se povremeno graniči sa rizikom kada se izvodi urgenta endoskopija sa velikom količinom krvi u proksimalknom delu digestivnog trakta, posebno kada su bolesnici hemodinamski nestabilni (15).

Aktivno krvarenje (Forrest Ia i Ib) se obično definiše kao arterijsko špricanje ili kontinuirano krvarenje 5 ili više minuta pod direktnom endoskopskom inspekcijom. Jedan od stepena aktivnog krvarenja se vidi u oko 15% ulkusa. Stopa daljeg krvarenja varira i zavisi da li je ono špricajuće (Forrest Ia) ili slivajuće (Forrest Ib). Rizik je manji kod slivajućeg krvarenja. Rizik od recidivantnog krvarenja za aktivno krvarenje je oko 55% (6).

Vidljivi krvni sud ili ne-krvareći vidljivi krvni sud (Forrest IIa) je mala protuberancija u ulkusnoj bazi koja aktivno ne krvari. Dijagnostikuje se u manje od 20% ulkusnih krvarenja (6,16).

Ključnu studiju o prirodi vidljivih krvnih sudova publikovao je Swain sa saradnicima (17). Autori su procenjivali resekovane uzorke 27 bolesnika sa recidivantnim krvarenjem iz želudačnih ulkusa i karakterisali patološke promene krvarećih krvnih sudova. Zapazili su da krvareće arterije imaju srednji spoljašnji prečnik od 0,7mm, sa rasponom od 0,1 do 1,8mm.

Zadnji zid korpusa i zadnji zid bulbusa duodenuma su mesta gde su prisutni krvni sudovi dijametra koji uslovjava recidivantno krvarenje, što je potvrđeno i u našoj studiji, gde je recidivantno krvarenje u više od 80% bolesnika upravo iz ulkusa

lokalizovanih u ovim segmentima.

U našoj studiji podjednaka je učestalost krvarećih ulkusa na prednjem i zadnjem zidu, što je u skladu sa literaturnim saopštenjima. Ulkusi u želucu su statistički značajno češće lokalizovani u korpusu, posebno na zadnjem zidu korpusa supraangularne loklaizacije koji je irigiran arterijama dijametra koji je rizičan za recidivantno krvarenje. To objašnjava upravo recidivantna krvarenja iz ovih segmenata zapažena u našoj studiji.

Endoskopska terapija je udružena sa redukcijom stope recidivantnog krvarenja, transfuzije krvi, dužine boravka u bolnici, potrebom za drugim terapijskim intervencijama, troškovima i mortalitetom (18,19).

Endoskopska terapija sa laserom (19,20), termalne probe (21-23), injekcionala terapija (24-26), ili mehanička terapija (27) krvarećih peptičnih ulkusa su efikasnije od medikamentozne terapije. Recidivantno krvarenje je i dalje često (27). Publikovane randomizovane studije metoda endoskopske hemostaze pokazuju da su stope recidivativnog krvarenja sve do 75% za arterijsko krvarenje, a do 27% za ne-krvareći vidljivi krvni sud (Forest IIa) (27).

Utvrđeno je da bolesnici koji su umrli zbog iskrvarenja od duodenalnog (28) i želudačnog ulkusa (17,28) da su imali krvni sud unutrašnjeg dijametra lumena do 3,45 mm. Eksperimentalne studije su pokazale da injekcionala hemostaza neefikasna u životinjskim modelima na krvnim sudovima spoljašnjeg prečnika preko 0,5 mm (29,30), dok su termalne metode efikasne samo na krvnim sudovima prečnika do 2 mm (27,30).

U 94,1% bolesnika postignuta je inicijalna hemostaza što je u saglasnosti sa velikim publikovanim studijama (31). U više od 90% bolesnika koristili smo injekcionu metodu, odnosno kombinaciju injekcione metode i mehaničke (hemoklips) metode. Mali broj mehaničkih hemostaza je posledica određenih organizacionih slabosti.

Recidivantno krvarenje nakon uspešne inicijalne hemostaze je dijagnostikovano u 10% naših bolesnika, što je u korelaciji sa literaturnim saopštenjima stope recidivantnog krvarenja od 10-30% (32-34).

Neuspela inicijalna hemostaza i recidivanta krvarenja dominiraju u bolesnika sa lokalizacijom krvarenja na zadnjem zidu korpusa želuca i zadnjem zidu bulbusa duodenuma koje se snabdevaju krvlju iz grana a.gastricae sinistre i a.gastroduodenalis koje su u tim regionima većeg kalibra.

Recidivantno krvarenja je u većine bolesnika zaustavljeno ponovljenom injekcionom hemostazom.

ZAKLJUČAK

Endoskopska injekcionalna hemostaza je efikasna i bezbedna metoda u terapiji aktivnog krvarenja iz ulkusne bolesti (Forrest Ia i Forrest Ib), kao i u bolesnika sa stigmatama krvarenja (Forrest

IIa i Forrest IIb). Recidivantno krvarenje prvo treba tretirati ponovljenom endoskopskom hemostazom, premda u razmatranje treba uzeti i lokalizaciju krvarećeg ulkusa i razmotriti odluku o hitnoj hirurškoj intervenciji.

LITERATURA

1. Gilbert DA. Epidemiology of upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: S8-13.
2. Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 206-210.
3. Longstreth GF. Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 419-424.
4. Holtmann G, Howden CW. Review article: management of peptic ulcer bleeding. The roles of proton pump inhibitors and Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19 (suppl 1): 66-70.
5. Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2003; 139: 843-857.
6. Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1994; 331: 717-727.
7. Arlt GD, Leyh M. Incidence and pathophysiology of peptic ulcer bleeding. *Langenbecks Arch Surg* 2001; 386: 75-81.
8. Khan YI, Gunaratnam NT. Acute nonvariceal bleeding. In: Giunsberg GG, Kochman ML, Norton I, Gostout CJ (eds). *Clinical gastrointestinal endoscopy*. Elsevier, 2005: 147-163.
9. Silverstein FE, Gilbert DA, Tedesco FJ, et al. The national ASGE survey on upper gastrointestinal bleeding. II. clinical prognostic factors. *Gastrointest Endosc* 1981; 27: 80-93.
10. Skok P. Epidemiology of hemorrhage from the upper gastrointestinal tract in the mid-nineties-has anything changed? *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 2228-2233.
11. Freeman ML. Value of stigmata in decision-making in gastrointestinal haemorrhage. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 2000; 14: 411-425.
12. Forrest JAH, Finlayson NDC, Shearman DJC. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974; 2: 394-397.
13. Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1994; 331: 717-727.
14. Kurata JH, Corboy ED. Current peptic ulcer time trends: an epidemiological profile. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10: 259-268.
15. Lipper B, Simon D, Cerrone F. Pulmonary aspiration during emergency endoscopy in patients with upper gastrointestinal hemorrhage. *Crit Care Med* 1991; 19: 330-333.
16. Lau JY, Chung SC, Leung JW, et al. The evolution of stigmata of hemorrhage in bleeding peptic ulcers: a sequential endoscopic study. *Endoscopy* 1998; 30: 513-518.
17. Swain C, Storey D, Bown S, et al. Nature of the bleeding vessel in recurrently bleeding gastric ulcers. *Gastroenterology* 1990; 90: 595-608.
18. Cook DJ, Salena B, Guyatt GH, Laine L. Endoscopic therapy for acute non-variceal upper gastrointestinal hemorrhage-a meta analysis. *Gastroenterology* 1992; 102: 130-148.
19. Sacks HS, Chalmers TC, Blum AL, et al. Endoscopic hemostasis: An effective therapy for bleeding peptic ulcers. *JAMA* 1990; 264: 494-499.
20. Henry D, Cook D. Meta-analysis workshop in upper gastrointestinal haemorrhage. *Gastroenterology* 1991; 100: 1481-1482.
21. Mathewson K, Swain CP, Bland M, et al. Randomized comparison of Nd-YAG laser, heater probe and no endoscopic therapy for bleeding peptic ulcer. *Gastroenterology* 1990; 98: 1239-1244.
22. Consensus Development Panel. National Institutes of Health consensus statement on therapeutic endoscopy and bleeding ulcers. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: S62-S65.
23. Swain CP, Bown SG, Storey DW, et al. Controlled trial of argon laser photoocoagulation in bleeding peptic ulcers. *Lancet* 1981; ii: 1313-1316.
24. Rutgeerts P, Gevers AM, Hiele M, et al. Endoscopic injection therapy to prevent rebleeding from peptic ulcers with a protruding vessel: a controlled comparative trial. *Gut* 1993; 34: 348-350.
25. Oxner RBG, Simmonds NJ, Gertner Dj, et al. Controlled trial of endoscopic injection treatment for bleeding from peptic ulcers with visible vessels. *Lancet* 1992; 339: 966-968.
26. Moreto M, Zaballa M, Suarez M, et al. Endoscopic local injection of ethanolamine oleate and thrombin as an effective treatment for bleeding duodenal ulcer: a controlled trial. *Gut* 1992; 33: 456-459.
27. Hepworth CC, Swain PC. Mechanical endoscopic methods of haemostasis for bleeding peptic ulcers: a review. *Bailliere Clin Gastroenterol* 2000; 14: 467-476.
28. Kalabakas AA, Porter AJ, Mule L, et al. Design of microwave system for endoscopy: an experimental study of energy, tissue contact and hemostatic efficacy. *Gastroenterology* 1993; 104: 680-689.
29. Randall GM, Jensen DM, Hirabayashi K, Machicado GA. Controlled study of different sclerosing agents for coagulation of canine gut arteries. *Gastroenterology* 1989; 96: 1274-1281.
30. Johnston JH, Jensen DM, Auth D. Comparison of endoscopic electrocoagulation and laser photoocoagulation of bleeding canine gastric ulcers. *Gastroenterology* 1992; 82: 904-910.
31. Church NI, Palmer KR. Injection therapy for endoscopic haemostasis. *Bailliere Clin Gastroenterol* 2000; 14: 427-441.
32. Villanueva C, Balanzo J, Espinos JC. Prediction of therapeutic failure in patients with bleeding peptic ulcer treated with endoscopic injection. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 2062-2070.
33. Choudari CP, Rajgopal C, Elton RA, Palmer KR. Failures of endoscopic therapy for bleeding peptic ulcers: an analysis of risk factors. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1968-1972.
34. Park KGM, Steele RJC, Mollison J, et al. Prediction of recurrent bleeding after endoscopic haemostasis in nonvariceal upper gastrointestinal haemorrhage. *Br J Surg* 1994; 81: 1465-1468.



Cvetković Z.¹, Čeleketić D.¹,
Libek V.², Špica V.³, Novković A.¹
¹ Hematološko odeljenje
Internističke službe KBC Zemun,
Beograd
² Služba transfuzije KBC Zemun,
Beograd
³ Služba opšte hirurgije
KBC Zemun, Beograd
Rad poslat: septembra 2008
Revizija urađena: oktobra 2008
Rad prihvaćen: oktobra 2008

SEKUNDARNA AKUTNA MIJELOIDNA LEUKEMIJA KOMPLIKOVANA TROMBOZOM LIJENALNE VENE – PRIKAZ BOLESNIKA I PREGLED LITERATURE

SECONDARY ACUTE MYELOID LEUKEMIA COMPLICATED BY SPLENIC VEIN THROMBOSIS - CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Secondary leukaemia is a term that relates to acute myeloid leukaemia (AML) developed from previously diagnosed conditions such as myelodysplastic syndrome or myeloproliferative diseases, or as a consequence of former treatment with chemotherapy or radiotherapy. The outcome for the patients with secondary leukaemia, despite given therapy, is generally very poor.

Case report: An 73 years old female patient was admitted to our hospital because of the symptoms of fatigue, weakness and abdominal pains and the clinical signs of gingival haemorrhage and enormously enlarged spleen. She had two months history of chronic myelomonocytic leukaemia diagnosed in other institution where she was unsuccessfully treated with hydroxyurea and VP-16. The admission laboratory findings showed severe anaemia and thrombocytopenia and leukocytosis with the presence of 57% blasts in the blood smear (Hb 85 g/l, Hct 0,24, Plt 18x10⁹/l, WBC 49,3x10⁹/l, blood smear: POX i Sudan black positive blasts 57%, promyelocytes 11%, neutrophils 22%, monocytes 8%, lymphocytes 2%), hypoproteinaemia (total proteins 50 g/l, albumen 30 g/l), low potassium (2,7 mmol/l), elevated serum iron (36,4 umol/l), gamma GT (76 mmol/l) as well as LDH (1631 U/l). The coagulation screening tests: thrombin time (TT), prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (aPTT) were within the normal ranges as well as fibrinogen, which together with negative FDP excluded the presence of disseminated intravascular coagulation. The immediate computed tomography scan of the abdomen confirmed splenomegaly with cranio-caudal diameter 24cm with a calcification in the projection of spleen hilus corresponding to the thrombus within lienal vein. According to the performed analyses, we concluded that there was the onset of AML following the previous disease history. The organized thrombosis of lineal vein excluded the usefulness of anticoagulant therapy. Due to progressive, rapid increase in WBC count and the threatening leucostasis and considering the existing congestive heart failure, we decided to initiate palliative therapy with cytozar. After that, with the adequate supportive treatment, the splenectomy was performed with an aim to prevent the life threatening rupture of spleen. After the postoperative recovery, two more courses of cytozar were administrated with the effect of the complete remission.

Key words: secondary acute myeloid leukemia, splenic vein thrombosis

UVOD

Sekundarne akutne mijeloidne leukemije koje nastaju evolucijom drugih oboljenja (mijelodisplaznih sindroma ili hroničnih mijeloproliferativnih bolesti), usled prethodne primene citostatske terapije ili radioterapije predstavljaju i dalje veliku hematološku enigmu (1). Prema novoj klasifikaciji akutnih mijeloidnih leukemija (AML) predloženoj od strane Svetske zdravstvene organizacije (WHO) po prvi put su izdvojena kao dva nova entiteta AML - AML sa

znakovima mijelodisplazije (podgrupe AML iz prethodne mijelodisplazije i AML bez prethodne mijelodisplazije) kao i AML i MDS-sekundarne nakon terapije (t-AML) -alkilirajućim agensima, epipodofilotoksinom i ostalim citotoksičnim lekovima (etoposide VP-16, hydroxiurea) (2). Do pre 25 godina AML je bila fatalna bolest sa prosečnim preživljavanjem od svega nekoliko meseci, a dvogodišnjom stopom preživljavanja ispod 5%. Danas, zahvaljujući uvođenju intenzifikovane hemoterapije i transplantacije matičnih ćelija -SCT (stem cell transplantation), dugogodišnje

preživljavanje u bolesnika starosne grupe 18-60 godina iznosi oko 30-40%, a čak 60% u dečijoj populaciji (3). Medjutim, AML su bolesti starijeg životnog doba, i preko polovine bolesnika prilikom dijagnoze su stariji od 65 godina u kojih se ne može primeniti takav agresivan terapijski pristup. Mediana preživljavanja u ovoj grupi bolesnika iznosi svega 2 meseca uz dvogodišnje preživljavanje od svega 6% i samo 30% ovih bolesnika je ispunjavalo kriterijume koji su omogućavali konvencionalni tretman (4). Stoga, lečenje starijih osoba tj. preko 65 godina života predstavlja jedan od najvećih izazova u savremenoj hematologiji. Najvažniji prognostički parametri i kriterijumi prilikom izbora terapije u starijoj populaciji mogu se podeliti na: kriterijume vezane za bolesnika - starosno doba preko 75 godina, performance status, prisustvo komorbiditeta tj. hroničnih nemalignih oboljenja, i kriterijume vezane za samo oboljenje - prethodni MDS i visokorizičan kariotip (5,6,7). Prema tzv. Sorror skoru kao najvažnija pridružena hronična oboljenja koja onemogućavaju primenu standardne indukcione terapije izdvojena su: kongestivna srčana slabost, bubrežna, hepatična i plućna insuficijencija (7).

PRIKAZ BOLESNIKA

Bolesnica starosnog doba 73 godine primljena je na Hematološko odeljenje KBC Zemun zbog subjektivnih tegoba u vidu izražene slabosti, malaksalosti, bolova u trbuhu ispod levog rebanog luka. Kliničkim pregledom u svesne, orijentisana, adinamične, dispnoične bolesnice bio je prisutan izražen anemski sindrom uz prisustvo krvarenja iz desni i pojedinačnih hematoma po koži. Cervikalne, aksilarne i ingvinalne limfne žlezde nisu bile uvećane. Fizikalni nalaz na plućima bio je neupadljiv. Srčana radnja bila je aritmična po tipu učestalih pojedinačnih ekstrasistola uz sistolni regurgitacioni šum 4/6 u prekordijumu sa punctum maximum-om na vrhu. Inspekcijom trbuha vidjena je asimetrija sa vidljivom tumorskom masom u levom hemiabdomenu, a palpacijom se izdvaja uvećana, bolno osetljiva slezina koja svojim donjim polom nalazi u malu karlicu. Iz lične anamneze - u drugoj Ustanovi, dva meseca pred prijem na naše odeljenje, postavljena je dijagnoza hronične mijelomonocitne leukemije- CMML (citogenetska analiza: 47,XX,+8[7]/46, XX (8)) zbog koje je bolesnica lečena prvo hidroksiureum, a potom VP-16, bez adekvatnog hematološkog odgovora. U hitnim laboratorijskim analizama uradjenim po prijemu izdvajaju se izražena anemija, trombocitopenija kao i leukocitoza sa 57% mijeloblasta u perifernom razmazu (Hb 85 g/l, Hct 0,24, Tr

18x109/l, le 49,3x109/l, perif.razmaz: POX i Sudan black poz blasti 57%, promijelociti 11%, neutrofili 22% monociti 8%, limfociti 2%), hipoproteinemija (ukupni proteini 50 g/l, albumini 30 g/l), hipokalijemija (2,7 mmol/l), hiperferemija (36,4 umol/l, povišen gama GT /76 mmol/l) kao i veoma povišen LDH (1631 U/l), dok su druge biohemijske analize bile u granicama referentnih vrednosti. Urgentan CT abdomena ukazao je na jako uvećanu hipodenznu, staznu slezinu kraniokaudalnog promera 24cm sa prisutnom kalcifikacijom u hilusu slezine koja odgovara organizovanom trombu u lijenalnoj veni (Slika 1).



Slika 1. Splenomegalija sa krečnom senkom u hilusu slezine koja odgovara kalcifikovanoj trombozi lijenalne vene vidjeno CT pregledom abdomena

Testovi hemostaze (PT- Qick i INR, aPTT, TT) su bili u granicama ref.vrednosti kao i fibrinogen (2,75 g/l), D dimer je bio lako povišen (371 ng/ml) uz negativan FDP što je isključilo postojanje DIK-a. Pojedinačni faktori koagulacije, protein C, protein S kao i antitrombin III su takođe bili u granicama referentnih vrednosti. Mijelogram sternalnog punktata kostne srži uz imunohistohemijska bojenja ukazao je na upadljivo hipercelularnu kostnu srž. Uočani su elementi sve tri mijeloidne loze pri čemu je upadljivo umnožena, izrazito polimorfna, displastična megakariocitna loza zastupljena sa pojedinim megakariocitima koji su krupni hiperlobulirani, sa rascepom jedra svelog hromatima, kao i sitnjim hiperhromatičnog, hipolobuliranog jedra. Oskudna eritroidna loza predstavljena je pojedinačnim normoblastima lako megaloblastne morfologije. U granulocitnoj lozi postojao je upadljiv pomak ulevo sa zastojem u

sazrevanju. Oko 25% ćelijske populacije čine ćelije blastne morfologije MPO+, fenotipa (CD 34, CD 34, HLA-DR+, CD 117+). Na osnovu analiza, a s obzirom na nedovoljno dug period prethodne citostatske terapije, zaključeno da je došlo do evolucije CMML u AML. Stara, kalcifikovana tromboza lijenalne vene je isključila mogućnost primene antikoagulantne terapije. S obzirom na progresivnu leukocitozu zapaženu tokom nekoliko dana od prijema i opasnost od leukostaze, kao i lošu srčanu funkciju (ejekciona frakcija leve komore procenjena ispod 50%), odlučeno je da se ordinira palijativna hemioterapija cytozin-arabinozid i.v. (100mg/m² d1-d5), a potom je uz adekvatnu suportivnu terapiju, a zbog prećeće rupture slezine, uradjena splenektomija. Histološki, u kongestivnoj slezini dimenzija 30x16x9cm, ukupne težine 2642 g bila je prisutna difuzna infiltracija bele pulpe CD34+ blastima (15%). U toku preoperativne pripreme, za vreme same operacije, kao i u postoperativnom periodu bolesnica je primila ukupno 56 jedinica koncentrovanih trombocita (2800ml) kao i 27 jedinica eritrocita osiromašenih leukocitima. (7760ml). Po postoperativnom oporavku bolesnica primila još dva ciklusa hemioterapije sa efektom kompletne remisije remisije koja je potvrđena citološkim i imunohistohemijskim pregledom aspirata kostne srži.

DISKUSIJA

U do sada najvećoj objavljenoj studiji o učestalosti VT u bolesnika sa kojom je obuhvaćeno 5394 bolesnika sa AML koji su praćeni u dvogodišnjem periodu tromboza vena gornjih i donjih ekstremiteta, kao i embolija pluća primećena je u 5,2% bolesnika, sa najvećom incidencijom javljanja u toku prva tri meseca od postavljanja dijagnoze, kao i u 4,5% od ukupno 2482 bolesnika sa ALL⁸. Medju bolesnicima sa AML, najveća incidenca VT zapažena je u bolesnika sa akutnom promijelocitnom leukemijom (AML-M3) (9,10). Primena terapije L-aspariginazom u okviru protoka lečenja ALL značajno povećava rizik od tromboze (8,10). Kao najvažniji faktori rizika navode se starije životno doba, prisutvo komorbiditeta i plasiran centralni venski kateter koji je uzrok tromboze u skoro polovine opisanih slučajeva VT (11). Veoma su retke VT drugih organa- u svega nekoliko bolesnika sa ne-M3 AML opisana je tromboza hepatičnih vena sa pojavom fulminantnog Budd-Chiari sindroma bilo spontano (12) ili usled hepatoksičnog dejstva monoklonskog antiCD33 At (gemtuzumab) (13).

Pojava duboke venske tromboze (DVT) u bolesnika sa malignim oboljenjima okarakterisana

kao Troussseau sindrom opisana je pre 40-ak godina (14). U bolesnika sa akutnim leukemijama poremećaji hemostaze u vidu krvarenja ili tromboza su osnovni uzrok rane smrti i posledica su hiperkoaguabilnih stanja ili diseminovane intravaskularne koagulacije (DIK), sindroma koji nastaje usled prekomerne aktivnosti proteaza u krvi što dovodi do formiranja solubilnog fibrina i ubrzane fibrinolize. Prokoagulantna svojstva leukemijskih ćelija, citotoksična terapija i infekcije su najvažnije determinatne koagulacione aktivnosti u AL (15). DIK koji obično započinje prodorom tkivnog faktora (TF) u krv javlja se u limfomima i solidnim tumorima, naročito adenokarcinomima, u akutnim leukemijama (AL) i deo je kliničke slike akutne promijelocitne leukemije-AML M3. Nagaard i sar. su u 93 bolesnika sa malignim hemopatijama i dokazanim trombozama prilikom postavljanja dijagnoze, analizirali koncentracije parametara hemostaze u plazmi kao i novoa ekspresije njihovih mRNA u mononuklearnim ćelijama. Rezultati njihove studije su ukazali da u toku kao ni po završetku lečenja nije utvrđeno povišenje TF niti povišena aktivnost VII faktora (16). Iako mehanizmi koji dovode u vezu maligne hemopatije i aktivisanu koagulaciju uz pojave VT nisu u potpunosti definisani, praćenjem bolesnika sa AML je zaključeno da pojava VT, ukoliko se adekvatno zbrine, nije pokazatelj loše prognoze, za razliku od VT koja se javlja u bolesnika sa solidnim tumorima (9). Međutim i lečenje VT u bolesnika sa AML antikoagulantnom terapijom predstavlja veliki izazov zbog prisutne trombocitopenije koja je sastavni deo kliničke slike AML a nastaje i kao posledica lečenja tzv. treatment-induced (15). U naše bolesnice nisu postojali laboratorijski parametri koji su potrdjivali niti dijagnozu DIK-a niti trombofilije. Kalcifikovana tromboza lijenalne vene, uz veoma niske trombocite na prezentaciji, isključivala je mogućnost primene antikoagulantne terapije i njenu efikasnost i ukazala da je nastala duže vreme pre transformacije CMML u AML.

Prema novoj, četvrtoj ediciji WHO klasifikacije, CMML se uz atipičnu hroničnu mijeloidnu leukemiju, juvenilnu mijelomonocitnu leukemiju i još nekoliko manje definisanih, neklasifikovanih poremećaja, ubraja u grupu mijelodisplaznih / mijeloproliferativnih neoplazmi - MDS/MPN (17). Sama evolucija MDS-a u AML koja je utvrđena u naše bolesnice, predstavlja, uz citogenetske abnormalnosti jedan od najznačajnijih nepovoljnih prognostičkih faktora vezanih za samo oboljenje. Trizomija hromozoma 8, koja je bila prisutna u naše bolesnice, ukoliko se ne nalazi u sklopu tzv. kompleksnog kariotipa (udruženost više od 5 mutacija) u većini studija se ubraja u grupu

intermedijernog rizika (1,4,6). S obzirom na činjenicu da je stopa preživljavanja starijih bolesnika sa AML i dalje zanemarljiva, u poslednjih nekoliko godina su učinjeni naporci da se za bolesnike stariježivotnog doba utvrdi najoptimalniji terapijski pristup uzevši u obzir kako, već navedene, nepovoljne parametre koje se odnose na samo oboljenje, tako i parametre vezane za obolelu osobu (18). Medju tim nepovoljnim prognostičkim faktorima, Kantarjian i sar. izdvajaju pored starosnog doba (preko 75 godina), loš performance status (>2 ECOG), povišene vrednosti laktične dehidrogenaze (>600 u/l) i povišene vrednosti kreatinina (>130 g/l) (19). Prisustvo tri i više od ukupno 7 faktora povezano je sa izrazito kratkim preživljavanjem bolesnika, bez obzira na primenjenu terapiju (medijana preživljavanja 1 mesec). Malfuson i sar izdvajaju četiri parametra od značaja za ishod starijih bolesnika sa AML: godine života >75 , PS ≥ 2 , leukocitit $\geq 50 \times 10^9/l$, nepovoljna citogenetika (5). U bolesnika u kojih ne postoje ozbiljna pridružena hronična oboljenja (7) kao ni teška sistemska infekcija (5) usvojen je stav da se, sem u AML M3, ordinira standardna indupciona terapija 3+7 (doksoarubicinili idarubicin, citozin arabinozid - ALFA 9803 studija) (4) ili DAT (daunorubicin, citozin arabinozid, tiogvaniun - AML 11 trial). U svim studijama standardizovana je primena faktora rasta /G-CSF ili GM-CSF/ po završetku indupcionog režima što je značajno smanjilo incidencu smrtnosti vezane za terapiju, a nije negativno uticalo na stepen postizanja kompletne remisije (4,5,20). Nedavno su objavljeni prikazi dva bolesnika sa AML koji nisu ispunjavali kriterijume

za primenu hemoterapije, a u kojih je primena G-CSF u sklopu suportivne nege dovele do uspostavljanja CR (21). U post-remisionom periodu kao terapijske opcije postoje: konvencionalna terapija intenzivnom konsolidacijom ili blažim višemesecnim kodicionim režimima (4,22), kao i alogena transplantacija kostne srži sa tzv. kondicionim režimom redukovanoj intenziteta (RIC-reduced intensity conditioning) (23,24). Međutim, u bolesnika sa lošim performance statusom i prisutnom srčanom insuficijencijom, kao što je bio slučaj u naše bolesnice, do skoro je bio standardan palijativni pristup -lečenje niskim dozama citozin arabinozida (5). U toku su studije u kojima se ispituje efekat novih modaliteta lečenja u ovoj grupi bolesnika: primena epigenetske terapije tj. agenasa koji indukuju DNA hipometilaciju kao što je decitabin (25), monoklonskog anti CD33 antitela gemtuzumab-ozogamicin (26), topoizomeraze I inhibitora-topotecan (19) i topoizomeraze II inhibitora - amasacrin (17) kao i inhibitora tirozin kinaze - imatiniba (28) i inhibitora farneziltransferaze- tipifarniba (29).

Prikazali smo stariju bolesnicu sa istovremenim prisustvom dva stanja koja su je vitalno ugrožavala - sekundarnu AML nastalu transformacijom ranije dijagnostikovane CMML koja je po svom toku iziskivala neodložno lečenje i preteću rupturu enormno uvećane slezine usled tromboze ljenalne vene. Oba stanja, za koje ne postoje, kako smo naveli jasno definisani doktrinirani principi lečenja, udružena sa lošim performance statusom bolesnice i prisutnom srčanom slabosću predstavljala su veliki terapijski izazov.

LITERATURA

1. Larson RA. Is secondary leukemia an independent poor prognostic factor in acute myeloid leukemia? Best Pract Res Clin Haematol.2007; 20:29-37
2. Brunning RD. Classification of acute leukemias. Semin Diagn Pathol. 2003;20:142-53
3. Messerer D, Engel J, Hasford J, Schaich M, Ehninger G, Sauerland C et al. Impact of different post-remission strategies on quality of life in patients with acute myeloid leukemia. Haematologica. 2008; 93:826-33
4. Gardin G Turlure P, Fagot T, Thomas X, Terre C, Contentin N et al. Postremission treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia in first complete remission after intensive induction chemotherapy: results of the multicenter randomized Acute Leukemia French Association (ALFA) 9803 trial. Blood. 2007;109:5129-35
5. Malfuson JV, Etienne A, Turiure P, de Revel T, Thomas X, Contentin N et al. Risk factors and decision criteria for intensive chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia. Haematologica. 2008; 93:1806-13
6. Frohling S, Schlenk RF, Kayser S, Morhardt M, Benner A, Dohner K. Cytogenetics and age are major determinants of outcome in intensively treated acute myeloid leukemia patients older than 60 years: results from AMLSG trial AML HD98-B. Blood. 2006; 108:3280-8
7. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Malone DG, Storer B. Hematopoietic cell transplantation (O)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogenic HCT. Blood 2005; 106:2912-19
8. Ku GH, White RH, Chew HK, Harvey DJ, Zhou H, Wun T. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. Blood. Epub ahead of print PMID: 19088376
9. Ziegler S, Sperr WR, Knobl P, Lehr S, Weltermann A, Jager U et al. Symptomatic venous thromboembolism in acute leukemia. Incidence, risk factors, and impact on prognosis. Thromb Res. 2005; 115:59-64
10. De Stefano V, Sora F, Rossi E, Chiusolo P, Laurenti L, Fianchi L et al. The risk of thrombosis in patients with acute leukemia: occurrence of thrombosis at diagnosis during treatment. J Thromb Haemost. 2005; 3:1985-92
11. Mohren M, Markmann I, Jentsch-Ullrich K, Koeningsmann M, Lutze G, Franke A. Increased risk of venous thromboembolism in patients with acute leukemia. Br J Cancer. 2006; 94: 200-2
12. Amitrano L, Guardascione MA, Schiavone EM, Brancaccio V, Antinolfi I, Iannaccone L et al. Hepatic vein thrombosis leading to fulminant hepatic failure in a case of acute non-promyelocytic leukemia. Blood Coagul Fibrinolysis. 2006; 17:59-61

13. Rajvanshi P, Shulman HM, Sievers EL, McDonald GB. Hepatic sinusoidal obstruction after gemtuzumab ozogamicin (Myelotarg) therapy. *Blood*, 2002; 99:2310-4
14. Sack GH, Levin J, Bell W. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine*. 1977; 56:1-36
15. Rickles FR, Falanga A, Montesinos P, Sanz M, Brenner B, Barbui T. Bleeding and thrombosis in acute leukemia: What does the future of therapy look like? *Thromb Res*.2007; 120:S99-S106
16. Nagaard HF, Iversen PO, Ostenstad B, Iversen N, Holme PA, Sandset PM. Hypercoagulability in patients with hematological neoplasia: no apparent initiation by tissue factor. *Thromb Haemost*. 2008; 99:1040-8
17. Orazi A, Germing U. The myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms: Myeloproliferative diseases with dysplastic features. *Leukemia*.2008;22:1308-19
18. Craig CM, Schiller GJ. Acute myeloid leukemia in the elderly: Conventional and novel treatment approaches. *Blood Rev*.2008; 22:221-34
19. Kantarjian H, Beran M, Cortes J, O'Brien S, Giles F, Pierce S et al. Long-term follow up results of the combination of topotecan and cytarabine and other intensive chemotherapy regimens in myelodysplastic syndromes. *Cancer*.2006;106:1099-109
20. Goldstone AH, Burnett AK, Wheatley K, Smith AG, Hutchinson RM, Clark RE. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML 11 trial. *Blood*.2001; 98:1302-11
21. Benz R, Goede JS, Parlier V, Mühlmann D, Jotterand M, Fehr J- G-CSF-induced remission in two cases of acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2008; 32:1148-52
22. Schienk RF, Frohling S, Hartmann F, Fisher JT, Glasmacher A, Del Valle F et al. Intensive consolidation versus oral maintenance therapy in patients 61 years or older with acute myeloid leukemia in first remission: results of second randomization of the AML HD98-B treatment trial. *Leukemia*.2006; 20:748-50
23. Niedwieser D, Lange T, Cross M, Basara N, Al-Ali H. Reduced intensity conditionin (RIC) haematopoietic cell transplants in elderly patients with AML. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2006; 19:825-38
24. Huisman C, Maijer E, Petersen EJ, Lokhorst HM, Verdonck LF. Hematopoieticstem cell transplantation after reduced intensity conditioning in Acute myelogenous leukemia patients older than 40 years. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008; 14:181-6
25. Garcia Manero G, Kantarjan HP, Sanches-Gonzales B, Yang H, Rosner G, Vertovsek S et al. Phase ½ study of the combination od 5-aza 2'-deoxycytidine with valproic acid in patients with leukemia. *Blood*. 2006; 108:3271-9
26. Rao AV, Schmander K. Monoclo nal antibodies as targeted therapy in hematologic malignancies in older adults. *Am J Ger Paharmacoth*. 2007; 5:247-62
27. Kessler T, Mohr M, Muller-Tidow C, Krug U, Brunnberg U, Mohr B et al. Amsacrine containing induction therapy in elderly AML patients: Comparison to standard induction regimens in a matched-pair analysis. *Leuk Res*.2008; 32:491-4
28. Walker AR, Komrokji RS, Ifthikharuddin J, Messina P, Mulford D, Becker M et al. Phase I study of cladribine, cytarabine (Ara-C), granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) (CLAG Regimen) and simultaneous escalating doses of imatinib mesylate (Gleevec) in relapsed/refractory AML. *Leuk Res*. 2008; 32:1830-6.
29. Karp JE, Flatten K, Feldman EJ, Greer JM, Loegering DA, Ricklis RM et al. Active oral regimen for elderly adults with newly diagnosed acute myelogenous leukemia. A preclinical and phase I trial of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib (R115777, Zarnestra) combined with etoposide. *Blood*, Epub ahead of print PMID: 19109557



INTERNIST



Lović D.¹, Lović M.²,
Lović B.¹

Specijalistička
internistička ordinacija"
Inter Medica –dr Lović"
Niš, Srbija¹
Institut Niška Banja, Srbija²

Rad poslat: septembra 2008
Revizija urađena: oktobra 2008
Rad prihvaćen: oktobra 2008

ETIOPATOGENEZA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

ETIOPATHOGENESIS OF ARTERIAL HYPERTENSION

ABSTRACT

Blood pressure depends directly on minute volume and total peripheral resistance. Hence, blood pressure directly depends on the factors which influence minute volume (total quantity of circulating fluid and left chamber miocard contractility) and the entire peripheral resistance (structural change of peripheral blood vessels and arteriola spasm). Thus, it can be concluded that changes in any of these two factors can affect blood pressure height. As for its origin, hypertension can be divided into two large groups: essential (primary arterial) hypertension which comprises 95% of all kinds of hypertension and secondary hypertension which covers 5% of all hypertensions. As the etiology of secondary hypertension is mainly known and depends on diseases of other organs and systems in human organism, it is not the object of this research, while etiology of essential hypertension is something that interests us here.

Although it is often thought that causes of essential arterial hypertension are known, it is just partially true since now we have little information about genes and genetic variations which influence phenotypes which regulate blood pressure. Nowadays it is known that certain environmental factors operating through medium phenotypes thus activating different factors of neurohumoral system, can lead to increase in blood pressure in genetically burdened persons so that regarding essential hypertension we are actually speaking about multifactoriality in creating high blood pressure.

Key words: Arterial hypertension, etiopathogenesis

UVOD

Krvni pritisak KP predstavlja rezultantu između energije, koju srce pri svakoj kontrakciji predaje izbačenoj krvi koja ulazi u aortu i otpora u sitnim krvnim sudovima na periferiji. Ovako definisan krvni pritisak se može predstaviti i matematičkom formulom kao:

Krvni pritisak (TA, RR) = minutni volumen (min. Vol.) x ukupni periferni otpor (UPVO, TPR)

Iz ovoga proizilazi da je krvni pritisak u direktnoj zavisnosti od činioca koji utiču na min Vol (ukupna količina cirkulišuće tečnosti i kontraktilnost miokarda leve komore) i UPVR (strukturalne promene perifernih krvnih sudova i spazam arteriola). Takođe, se iz navedene formule može zaključiti da promene bilo kog činioca u proizvodu mogu uplivisati na visinu krvnog pritiska. (1) Prema nastanku sve arterijske hipertenzije (AH) mogu se podeliti u dve velike grupe: na esencijalnu

(primarnu) arterijsku hipertenziju kojoj pripada 95% svih hipertenzija i sekundarnu arterijsku hipertenziju kojoj pripada 5% svih hipertenzija (tabela 1) (2)

Tabela br. 1: Podela arterijske hipertenzije

I Esencijalna - primarna hipertenzija još neutvrđenog organskog uzroka: 95% svih oblika AH.

II Sekundarna hipertenzija ili hipertenzija poznatog uzroka: 5% svih oblika AH

- a) Bubrežni oblik (nefrogena)
- b) Endokrini oblik
- c) Kardiovaskularni oblik
- d) Neurogeni oblik
- e) Navedenim oblicima pridružuju se još:
 - AH u trudnoći i eklampsiji
 - AH u poliglobuliji
 - AH prouzrokovana medikamentima

Kako se o etiologiji sekundarne hipertenzije detaljno govori pri proučavanju oboljenja organa i sistema koja dovode do nastanka hipertenzije ovde će samo biti govora o uzrocima esencijalne arterijske hipertenzije.

UZROCI ESENCIJALNE AH

Mada se najčešće smatra da su uzroci esencijalne AH nepoznati, to je samo delimično tačno zato što mi zasada imamo malo informacija o genima i genetskim varijacijama koje utiču na fenotipove koji regulišu KP odnosno uzrukuju visok KP (3).

Varijacije u krvnom pritisku koje su genski uzrokovane se nazivaju "nasledni KP"; mada nam nije poznato koji su to geni koji dovode do varijacija krvnog pritiska. Faktori sredine koji dovode do porasta KP kao što su gojaznost, povećan unos alkohola i soli, stres, godine starosti, smanjen unos K^+ i sl. se nazivaju "hipertenzinogeni faktori". Interakcija između naslednih i faktora sredine u uticaju na srednje fenotipove kao što su renin-angiotenzin-aldosteron sistem, simpatička nervna aktivnost, renin-kalikrein-kinin sistem, endotelijalni faktori, mogu uticati preko drugih posrednih fenotipova na izlučivanje natrijuma, vaskularnu reaktivnost i srčanu kontraktilnost. Ovi i mnogi drugi posredni fenotipovi u krajnjem određuju totalni vaskularni periferni otpor i minutni volumen i na taj način utiču na visinu KP. Prema tome neki faktori okoline delujući preko srednjih fenotipova a time alterirajući različite činioce neurohumornog sistema mogu kod genski opterećenih osoba dovesti do povećanja KP, te stoga kod esencijalne hipertenzije i govorimo o višefaktorijalnosti u nastanku povišenog krvnog pritiska.

ULOGA GENA

Uticaj gena na KP je nagovešten mnogim porodičnim studijama koje su pokazale povezanost u kretanju KP kod braće i sestara ili pak roditelja i njihove dece. Takođe je potvrđeno da postoji bolja povezanost u vrednostima KP među rođenom nego usvojenom decom kao i u mogozigotnih blizanaca u odnosu na heterozigote. Utvrđeno je da se varijacije krvnog pritiska svojstvenog svim genetskim faktorima kreće od 25% u studijama srodnika do 65% u studijama blizanaca. Šta više, genetski faktori mogu uticati na bihevioralne uzroke koji mogu voditi ka porastu KP. Naprimer, tendencija ka gojaznosti ili alkoholizmu može biti uzrokovana genetskim faktorima ili faktorima sredine, pa je teško odrediti proporciju varijabilnosti KP izazvanu nasleđem i ona može da se razlikuje u različitim populacijama (5).

Neki od "hipertenzinogenih faktora" imaju nasledne bihviormalne komponente i komponente okoline. Prema tome nasledni KP se može smatrati kao jezgro krvnog pritiska, a da "hipertenzinogeni faktori" povećavaju krvni pritisak iznad opsega nasleđenog krvnog pritiska. Ova činjenica bi mogla stvoriti četiri mogućnosti u reagovanju krvnog pritiska: 1. Pacijenti koji imaju nasledni KP u optimalnim granicama ($< 120/80 \text{ mmHg}$); ako im se pridruži jedan ili više "hipertenzinogenih faktora", krvni pritisak bi se verovatno povećao ili bi ostao u normalnim granicama ($< 135/85 \text{ mmHg}$). 2. Pacijenti koji imaju nasledni KP u kategoriji normalnog krvnog pritiska ($\leq 130/\leq 85 \text{ mmHg}$); ako im se pridruži jedan ili više "hipertenzinogenih faktora" će verovatno povećati krvni pritisak u granicama visokog normalnog KP ($130-139/85-89 \text{ mmHg}$) ili stepen 1 hipertenzije ($140-159/90-99 \text{ mmHg}$). 3. Pacijenti koji imaju nasledni KP u kategoriji visokog normalnog krvnog pritiska ($130-139/85-89 \text{ mmHg}$) ako ima se pridruži jedan ili više "hipertenzinogenih faktora", KP će se povećati u okvire hipertenzije ($\geq 140/\geq 90 \text{ mmHg}$) i 4. Pacijenti koji imaju nasledni KP u hipertenzivnim granicama ako im se pridruži jedan ili više "hipertenzinogenih faktora" će razviti znatno teži stepen hipertenzije (od stepena 1 do stepena 3 hipertenzije) (4).

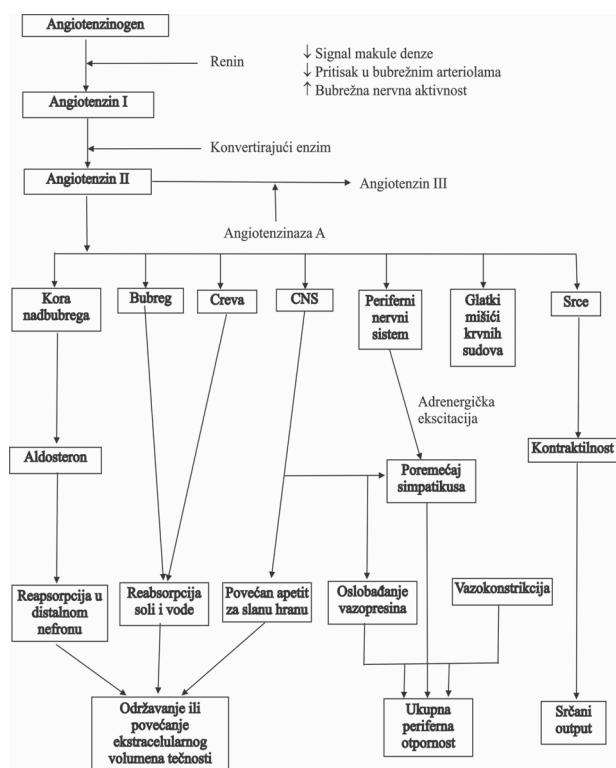
Indentifikovanje varijanti gena koji doprinose nastanku AH je komplikovano zbog činjenice da dva fenotipa koji određuju visinu krvnog pritiska (tj. minutni volumen i periferni otpor), su pod kontrolom posrednih fenotipova koji uključuju autonomni nerni sistem, vazopresorne / vazodepresorne hormone, strukturu KV sistema, volumen telesne tečnosti, bubrežnu funkciju i mnoge druge. Delje, ti posredni fenotipovi su kontrolisani od kompleksnih mehanizama, uključujući i sam krvni pritisak (6).

Polimorfizam i mutacije gena kao što su gen angiotenzina, angiotenzin konvertirajućeg enzima, β_2 adrenergičkih receptora, adducin-a, angiotenzi-naze C, renin vezujućeg proteina, G protein B3 subunit-a, atrijalnog natrijuretskog faktora i insulin receptora su naznačeni za moguće uzročnike nastanka esencijalne hipertenzije, mada većina od ovih studija zahteva dalje potvrđivanje (7).

RENIN-ANGIOTENZIN-ALDOSTERON (R-A-A) SISTEM

Renin, proteolitički enzim koga luče ćelije junktaglomerularnog aparata bubrega, može igrati značajnu ulogu u patogenezi većine hipertenzija. (8) U cirkulaciju renin ulazi inaktivran i tek posle aktivacije reaguje sa inaktivnim dekapeptidom iz jetre – angiotenzinogenom, pretvarajući ga u

angiotenzin I. U daljoj reakciji angiotenzin I se pod uticajem angiotenzin konvertirajućeg enzima pretvara u angiotenzin II, koji se dalje enzimskom reakcijom pretvara u angiotenzin III. Angiotenzin I i angiotenzin III su inaktivni supstrati, dok je glavna komponenta čitavog ovog sistema angiotenzin II. Pregled sistema rennin-angiotenzin, sa svim njegovim glavnim komponentama, regulatorima njegovog oslobođanja i dejstva angiotenzina II (isključujući AII receptore), data je na Šemici 1.



Šema 1: Renin-angiotenzin-aldosteron renin

Šema prikazuje komponente sistema rennin-angiotenzin-aldosteron do oslobođanja angiotenzina II (isključujući AII receptore) i mogućih njegovih dejstava na nastanak arterijske hipertenzije.

Mada se neke vrednosti renina očekuju kod većine pacijenata sa AH, utvrđeno je da ipak većina pacijenata nemaju snižene vrednosti već normalne ili čak povećanu plazma reninsku aktivnost (PRA). I zaista, kada se nivo renina korektno utvrdi kod pacijenata sa AH nađeno je da oko 20% ima visoke vrednosti renina, oko 30% ima niske vrednosti a ostala plovina je distribuirana između ovih vrednosti (9).

Izgleda da je u esencijalnoj hipertenziji ovaj rennin abnormalno aktivan i da barem tri mehanizma mogu učestvovati u tome: a) heterogenost nefrona, b) nemodulacija i c) povećana simpatička aktivnost.

a) Heterogenost nefrona sa nesuprimiranim sekrecijom renina i smanjenom natrijurezom može uzrokovati esencijalnu arterijsku hipertenziju. U

bubrežima mogu postojati funkcionalne i strukturne promene koje čine osnovu za abnormalnu sekreciju renina i smanjeno izlučivanje Na^+ što dovodi do porasta krvnog pritiska, što je prikazano na tabeli 2 (10).

Tabela 2: Heterogenost nefrona u arterijskoj hipertenziji

1. Postoje ishemički nefroni koji imaju oštećenu ekskreciju Na^+ i oni su pomešani sa adaptiranim hiperfiltrabilnim nefronima sa povećanom ekskrecijom natrijuma.
2. Iz ishemičkih nefrona postoji visoka sekrecija renina a niska iz hiperfiltrabilnih nefrona.
3. Neodgovarajući nivo cirkulišućeg renin-angiotenzina oštećuje ekskreciju natrijuma, zato što:
 - b) U adaptiranim hipernatrijuretičkim nefronima:
 - I) Povećava tubularnu reapsorpciju Na^+
 - II) Povećava tubuloglomerularni fidbek (feedback) – posredstvom aferentne konstrikcije
 - c) Ako je nivo cirkulišućeg renina razrešen neučestvovanjem adaptiranih nefrona, to postaje neadekvatno da podrži aferentni tonus u hiperperfuzionim nefronima.
 - d) Nemodulacija

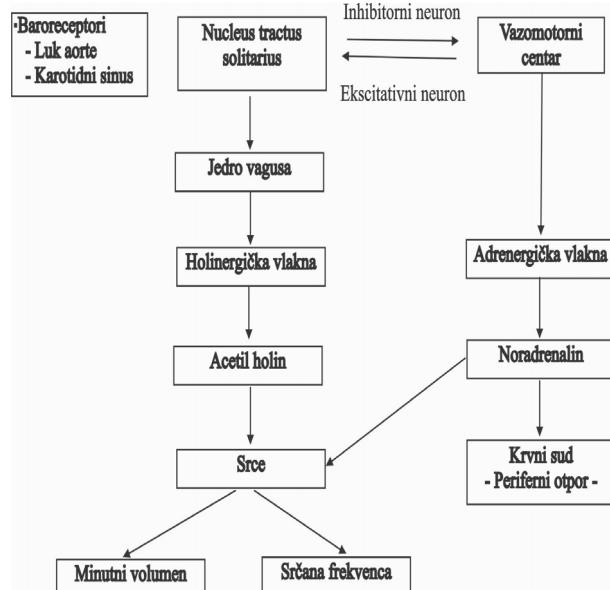
Ovaj mehanizam su predložili Williams i Hallenberg za normalan i visok nivo renina koji se nalazi u skoro polovine hipertenzivnih pacijenata a rezultat je defekta faktora regulacije rennin-angiotenzin sistema bubrega i u adrenalnim medulama. (11) Normalne osobe menjaju odgovor svih angiotenzin II ciljnih tkiva zavisno od unosa soli putem hrane. Tako se sa restrikcijom natrijuma u hrani, povećava adrenalna sekrecija aldosterona i smanjuje vaskularni odgovor; sa povećanjem unosa natrijuma hranom renin odgovor se suprimira a vaskularni odgovor se povećava i to naročito unutar renalne cirkulacije (sa restrikcijom natrijuma renalni pritisak krvi (RBF) je redukovani olakšavajući zadržavanje natrijuma; sa opterećenjem natrijumom RBF se povećava, čime se i povećava ekskrecija natrijuma). Ove promene su uglavnom izazvane promenama u nivou angiotenzina II; čiji nivo raste pri restrikciji natrijuma, a smanjuje se sa opterećenjem natrijumom. Poremećaj u ovom sistemu nemodulacije može da objasni nastanak hipertenzije sa aspekta visokog unosa soli kod osetljivih pacijenata. Manji uticaj nemodulacije nađen je kod mlađih žena, nagoveštavajući da ženski polni renin mogu da prenesu zaštitu protiv te genetske predispozicije za hipertenziju (12).

e) Povećana simpatička aktivnost

Povećana aktivnost rennin-angiotenzin sistema može uplivisati na povećanje aktivnosti simpatičkog nernog sistema (SNS) i tako uticati na sve njegove efekte. S druge strane preterana aktivnost SNS može uz povećani unos natrijuma da upliviše na pojačanu aktivnost rennin-angiotenzin sistema, inzulinsku rezistenciju i još mnoge druge mehanizme u organizmu što u krajnjem može uplivisati na porast krvnog pritiska. Najbolji dokaz za to je povećana aktivnost SNS u ranoj hipertenziji ili pak kod još normotenzivnih pacijenata hipertenzivnih roditelja, koji u velikom broju u kasnijoj fazi života razvijaju hipertenziju (7).

SRČANI BARORECEPTORI – NEUROGENI FAKTOR

Baroreceptori - presoreceptori - u spremi sa vazomotornim centrom u produženoj moždini i jedrima vagusa učestvuju u održavanju i regulaciji normalnog krvnog pritiska. Pri porastu krvnog pritiska i centralnog venskog pritiska, vagalnom stimulacijom a simpatičkom inhibicijom, preko smanjenja SF i UPVO, snižavaju krvni pritisak i obrnuto pri padu krvnog pritiska preko vagalne inhibicije a simpatičke stimulacije normalizuju KP (šema 2).



Šema 2: Srčani baroreceptori i regulacija krvnog pritiska

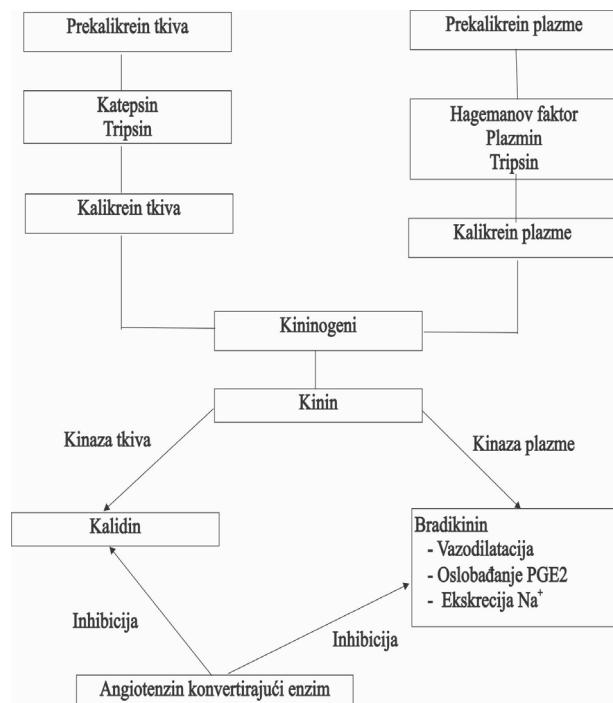
Šema prikazuje ulogu baroreceptora na KP preko vazomotornog centra i jedra vagusa pri normalnoj funkciji ovih receptora

Pri održavanju normalnog krvnog pritiska ovi receptorski refleksi se brzo oporavljaju u ponovnom oporavku baroreceptora; ali pri povećanom krvnom pritisku, tj. smanjenju

osteljivosti na normalne draži upliviše da oni funkcionišu na višem nivou povećavajući simpatičku aktivnost a time i održavanje KP na višim vrednostima (13). Međutim neke novije studije sugeriraju da disfunkcija baroreceptora u hipertenzivnih pacijenata više utiče na težinu hipertenzije a da je od manjeg značaja za njenu etiologiju (14).

KALIKREIN - KININ - BRADIKININ SISTEM

U nastanku esencijalne arterijske hipertenzije ovaj sistem može igrati značajnu ulogu u onim slučajevima gde postoji poremećaj u nastanku ili povećanoj inhibiciji vazoaktivnog supstrata bradikinina (šema 3), što može omogućiti prevagu vazokonstriktornih amina koji uplivišu na nastanak povećanog krvnog pritiska. Bradikinin inače kao krajnji produkt ovog sistema ispoljava svoje efekte preko pojačanog izlučivanja Na^+ , povećanog oslobođanja prostaglandina E2 (PGE2) i direktnе periferne vazodilatacije. Inače u organizmu ga inhibiše angiotenzin konvertirajući enzim.



Šema 3: Kalikretin-kinin-bradikinin sistem
Na šemi je prikazan put stvaranja bradikinina, njegova dejstva i način njegove inhibicije.

MENTALNI STRES

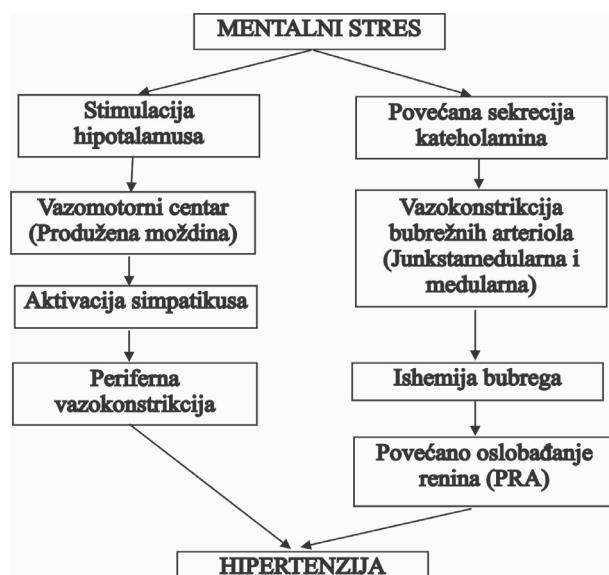
Psihogeni faktori i mentalni stres, preko stimulacije hipotalamus i vazomotornog centra, izazivaju aktivaciju simpatičkog nervnog sistema i dalje njegove efekte na povećanje krvnog pritiska

(šema 4). Ljudi izloženi ponavljanim psihogenim stresovima mogu mnogo češće da obole od arterijske hipertenzije nego inače oni koji nisu pod takvim stresom. Mnogo je epidemioloških studija koje potkrepljuju ovakvu tvrdnju:

Krvni pritisak je bio normalan među kaluđericama izolovanim u manastiru u periodu od 20 godina, dok raste sa godinama kod žena koje žive u kontaktu sa okolnim svetom (15).

Godišnja stopa oboljevanja od arterijske hipertenzije je 5.6 puta veća među kontrolorima leta aviona, kjoji rade pod visokim nivoom psihološkog stresa nego među neprofesionalnim pilotima (16).

Među zdravim zaposlenim muškarcima, napor posla (definisan kao visok psihološki zahtev i mala širina donošenja odluka o poslu) je povećao za 3.1 puta rizik od razvoja hipertenzije, indeksa leve ventrikularne mase i krvnog pritiska u budnom stanju ambulatornim registrovanjem krvnog pritiska (17).



Šema 4: Mentalni stres i hipertenzija

Uprkos brojnih impresivnih literaturnih podataka o uticaju mentalnog stresa na razvoj hipertenzije, njegova uloga u nastanku hipertenzije i dalje ostaje neizvesna. Efekti mentalnog stresa verovatno zavise od interakcije barem tri faktora: prirode stresa, njegova percepcija od izložene osobe i individualne fiziološke osjetljivosti. Tako je opšte poznato da u razvoju esencijalne arterijske hipertenzije postoje dve faze: rana faza u kojoj je povišenje KP posledica pojačane aktivnosti SNS i RAS i druga hronična faza, konstantno povišen KP, izazvana oštećenom funkcijom bubrega da izlučuje natrijum. Prelaz od prve do druge faze se dešava kao posledica kateholaminima prouzrokovanim hipertenzijom koja selektivno oštećuje delove

bubrega (jukstaglomerularne i medularne oblasti) a time remeti procese autoregulacije u bubrežima tj. promena u renalnom perfuzionom pritisku dovodeći do retencije natrijuma i povećanja cirkulirajuće tečnosti (18).

SISTEM PROSTAGLANDINA

Prostaglandini su supstrati u organizmu koji regulišu tonus krvnih sudova i kod zdravih osoba postoji stalni balans vazodilatatornih (PGE2) i vazokonstriktornih (PGF2 alfa) prostaglandina što je veoma značajno za održavanje normalne periferne cirkulacije. Prostaglandin PGE2 ispoljava vazodilatatorne efekte na krvnim sudovima sprečavanjem dejstva angiotenzin II, stimulisanjem dejstva bradikinina i inhibicijom oslobađanja noradrenalina na nervnim završecima u zidu krvnog suda. Prostaglandin PGF2 alfa svoj vazokonstriktorni efekat ispoljava stimulišući dejstvo angiotenzina II. Moguće je da kod pacijenata sa AH dolazi do poremešaja uravnoteženosti balansa dejstva ovih supstrata i prevage onih sa vazokonstriktornim efektom što vodi povećanju ukupnog perifernog otpora i razvoju arterijske hipertenzije (1).

ENDOTELNA DISFUNKCIJA

Produkti endotela, azotni oksid (NO) kao endogeni vazodilatator i endotelin kao endogeni vazokonstriktor mogli bi igrati ulogu u nastanku esencijalne AH, ali još uvek ne postoje potpune saglasnosti da li su oni uzročnici ili posledica arterijske hipertenzije.

Uloga azotnog oksida u regulaciji KP je još uvek neizvesna. Nekoliko studija je saopštilo njegov uticaj na KP i bubrežnu hemodinamiku. (19) Kod zdravih osoba inhibicija NO pomoću N-monometil-L-arginaze akutno povećava KP, perifernu vaskularnu rezistenciju i delimično izlučivanje natrijuma. Potvrđen je uticaj NO u medularnoj cirkulaciji tako, da smanjena produkcija NO dovodi do povećanja pritiska odgovora natriureze, što je praćeno redukcijom u papilarnom krvnom protoku, renalnom intersticijalnom krvnom pritisku i natrijum ekskrecijom do skoro 30% bez promena u totalnom ili kortikalnom renalnom protoku krvi (19).

Endotelin svoje vazokonstriktorne efekte ispoljava preko dva tipa receptora, ET_A i ET_B, koji su locirani na glatkim mišićima krvnih sudova. Takođe, je utvrđeno da bosentan, antagonist endotelin receptora smanjuje krvni pritisak kod hipertenzivnih pacijenata. U eksperimentu je dokazano da bosentan blokira efekte angiotenzina II na KP i renalni protok kod pacova, što upućuje da bi dejstvo angiotenzina II

na krvne sudove moglo biti posredovano endotelinom(7).

POVEĆAN UNOS NATRIJUMA

Prekomerni unos natrijuma dovodi do hipertenzije povećanjem minutnog volumena preko povećanja volumena cirkulišuće tečnosti i "preload-a". Povećana količina natrijuma može da povisi krvni pritisak i povećanjem vaskularne rezistencije i promenama u funkciji bubrega (20).

Postoje mnogobrojne epidemiološke i eksperimentalne studije koje pokazuju povezanost hipertenzije sa povećanim unosom natrijuma u hrani (7).

Neke od epidemioloških studija su sledeće:

Necivilizovano stanovništvo širom sveta koje unosi male količine soli u hrani, nemaju hipertenziju niti njihov pritisak raste sa godinama za razliku od stanovnika razvijenih industrijalizovanih zemalja.

Ako necivilizovano stanovništvo koje nema povećan KP prihvati moderan način života, uključujući povećan unos soli u hrani, dolazi do porasta njihovog KPI oboljevanja od hipertenzije.

U širokim populacionim studijama utvrđena je značajna korelacija između količine ormo soli i učestalosti hipertenzije. U interslat studiji, kojom je meren 24-časovni nivo elektrolita u urinu i KP kod 10079 ispitanika oba pola starosti između 20 i 59 godina u 52 mesta ispitivanja širom sveta, nađena je pozitivna korelacija Na⁺ i oba KP (sistolnog i dijastolnog), ali mnogo značajnija korelacija između ekskrecije Na⁺ i promena KP sa godinama starosti (21).

Neke od eksperimentalnih studija su sledeće:

Kada se pacijeti sa hipertenzijom podvrgnu dijeti bez soli, dolazi do pada njihovog pritiska.

Povećani unos NaCl za kratko vreme pokazuje porast KP u normotenzivaca, pogotovo u genetski predisponiranih životinja.

U randomiziranim kontrolisanim studijama stotinu pacijenata sa visokim normalnim KP, oni koji su smanjili unos soli za 36 meseci tokom 5 godina, imali su smanjenje KP i smanjili su incidenciju hipertenzije u odnosu na pacijente koji nisu imali unos soli.

Povećani unos soli može aktivirati mnoge presorne mehanizme kao što su: porast intracelularnog Ca⁺⁺ i plazma kateholamina, pogoršanje insulinske rezistencije i paradoksalnog porasta atrijskog natriuretskog hormone (7).

Iako gotovo svako u razvijenim zemljama unese hranom više natrijuma, činjenica je da samo oko polovine njih razvije hipertenziju, što je ukazalo

na promenljiv hormone osetljivosti KP na natrijum. Mada, nasleđe i drugi činioci okoline mogu biti od uticaja, Weinberger sa sar. Je napravio kriterijume za određivanje osetljivosti pacijenata na unos soli u hrani (22). Koristeći te date kriterijume oni su našli da je samo 51% hipertenzivnih pacijenata i samo 26% normotenzivnih bilo osetljivo na povećani unos Na⁺. Mogući su višestruki mehanizmi koji vode osetljivosti pacijenata na Na⁺ kao: hormon u ekskreciji Na⁺ putem bubrega, povećana aktivnost razmene Na⁺ hidrogena, povećana aktivnost simpatičkog nervnog sistema, povećan ulazak Ca⁺⁺ u ćelije glatkih mišića krvnih sudova, oštećenje sinteze NO. Osetljivost na so raste sa godinama i možda više kod žena nego kod muškaraca (7). U nedavnoj studiji Fujiwora sa sar. Je saopštilo da poremećaj u sintezi NO, unošenjem većih količina soli u hrani, može biti jedan od značajnih mehanizama za osetljivost na so u hipertenziji kod ljudi (23).

U esencijalnoj hipertenziji fiziološke i patološke promene bubrega često prethode promenama utvrđenim u drugim organima, ali da li one prethode ili prate nastanak hipertenzije nije utvrđeno. Volumen cirkulišuće tečnosti u organizmu varira direktno u zavisnosti od celokupnog Na⁺ u telu, jer je Na⁺ predominantno ekstracelularni sadržaj koji zadržava vodu u extracelularnom prostoru. Jedna od primarnih funkcija bubrega je da reguliše ekskreciju Na⁺ i vode, i posledično tome igra dominantnu ulogu u dugotrajnoj kontroli krvnog pritiska. Da bi se ostvario taj cilj dva važna bubrežna mehanizma su značajna:

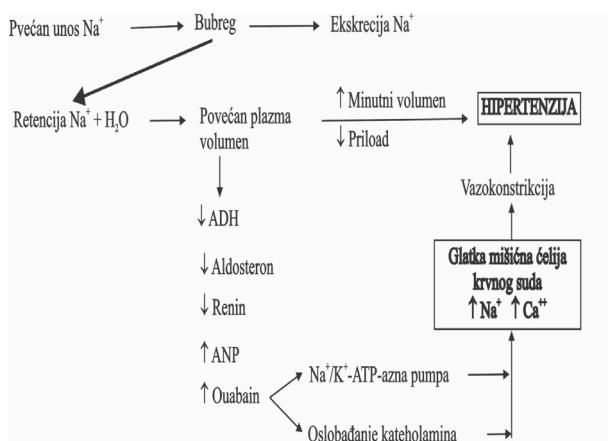
Jedan mehanizam reguliše volumen ekstracelularne tečnosti porastom ili smanjenjem urinarne ekskrecije Na⁺ i vode i odgovarajućim promenama u perfuzionom pritisku bubrega. Taj fenomen je označen kao pritisak natriureze i pritisak diureze (10).

Razni istraživači su predlagali različite hipoteze za objašnjenje abnormalne bubrežne retencije Na⁺ a time i početni događaj za nastanak hipertenzije. Danas dominiraju dve hipoteze: uspostavljanje pritiska natriureze i redukcija broja nefrona. I jedna i druga hipoteza se baziraju na naslednjim, odnosno genetskim predispozicijama osoba koje će u kasnijem toku oboleti od KP (7).

Drugi mehanizam uključuje hormon-angiotenzin-aldosteron hormon koji direktno kontroliše perifernu vaskularnu rezistencu i bubrežnu reapsorpciju Na⁺ i vode (8).

Ekspanzija ekstracelularne tečnosti kod povećanog opterećenja natrijumom dovodi do inhibicije Na⁺/K⁺-ATP-azne pumpe dejstvom hormona oubain-a. Hormon oubain, endogeni digitalis, se oslobađa iz andrenalnih žlezdi srednjeg mozga kao odgovor na hipoksiju ili ekspanziju

ekstracelularne tečnosti prouzrokovanim retencijom Na^+ i vode u bubrežima. Pokazalo se da, zavisno od njegove koncentracije, ovaj hormon se ponaša kao modulator natrijumove pumpe. U bubrežnim tubulima inhibicijom Na^+/K^+ -ATP-azne pumpe oubain podstiče natriurezu. U srčanim i vaskularnim miocitima ova inhibicija dovodi do poremećene razmene jona na nivou ćelijske membrane; dolazi do povećanja koncentracije jona Na^+ u glatkim mišićnim ćelijama a smanjenje koncentracije K^+ ; kasnije dolazi do stvaranja mogućnosti ulaska većih količina Ca^{++} , (preko sporih kalcijumovih kanala) u mišićne ćelije, a poznato je da je on kontraktilni element. Povećana koncentracija Ca^{++} u glatkim mišićnim ćelijama zidova arteriola povećava njihovu osetljivost na dejstvo čak i normalnih koncentracija kateholamina, odnosno nastaje vazokonstrikcija i povećanje UPVO-a, a time i povećanje KP. U bubrežima oubain u vrlo malim količinama, nanomolarne vrednosti, može povećati rezervoare Na^+ i tako ili pak pomoći nekim drugim mehanizama voditi ka bubrežnom zadržavanju Na^+ pre nego njegovom odstranjenju (24).



Šema 5: Povećan unos soli

Povećanje krvnog pritiska povećanjem volumena plazme (povećava se minutni volumen i priloud) i remećenjem Na^+/K^+ -ATP-azne pumperemeti se transmembranozna razmena jona.

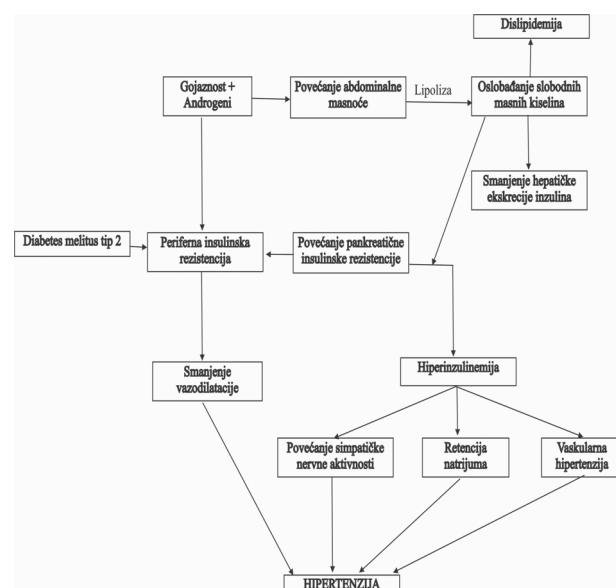
GODINE ŽIVOTA

Pokazano je da sa godinama života rastu srednje vrednosti krvnog pritiska. Dakle, u većine ljudi KP se ponaša kao kvantitativna veličina zavisna od godina starosti. Utvrđeno je da uznapredovale godine povećavaju osetljivost na unos soli u hrani, smanjuju refleksnu osetljivost baroreceptora, redukuju bubrežnu perfuziju, povećavaju odnos KP i razmenjenog Na^+ u telu i kompromituju amortizujuće efekte velikih krvnih sudova na sistolni

i dijastolni krvni pritisak. Tokom života genetski određeni faktori (rasa, pol, starost i dr.) dolaze u interakciju sa faktorima spoljašnje sredine, uključujući i način života što sve vodi porastu krvnog pritiska. Saopšteno je da bilo kakva promena u KP u početku je uzrokovanu sopstvenim homeostatskim mehanizmima kao ćelijska signalizacija, metabolička i humorala regulacija na ćelijskom i tkivnom nivou kao i sistemski fidbek celog organizma. Naprimer, aktuelno nastala hipertenzija izaziva brze promene u aktivnosti Na^+ pumpe od proksimalnih do distalnih delova nefrona. Prema tome moglo bi se zaključiti da sa starenjem dolazi do smanjenja filtracione površine u bubrežima nastale usled smanjenja dijametra ili broja nefrona ili površine bazalne membrane kapilara nefrona što sve može biti genetski uslovljeno (24).

GOJAZNOST

Povećana telesna težina predisponira nastanak arterijske hipertenzije. Utvrđeno je da smanjenje telesne težine snižava krvni pritisak kod gojaznih pacijenata (prosečno smanjenje telesne težine za 1 kg povezano je sa smanjenjem KP za 1 mmHg) a ima i korisne efekte na prateće faktore kao što su inzulinska rezistencija, dijabet, hiperlipidemija i hipertrofija miokarda leve komore.



Šema 5: Gojaznost i hipertenzija

Šema prikazuje uticaj gojaznosti na AH preko inzulinske rezistencije i/ili hiperinzulinemije.

Gojazne osobe imaju povećani minutni i udarni volumen, centralni i totalni volumen krvi i viši periferni otpor od osoba koje nisu gojazne (25). Povećanje minutnog volumena je proporcionalno ekspanziji mase tela i može biti primarni razlog za

porast krvnog pritiska. Hipertenzija koja je češća kod gojaznih osoba može biti uzrokovana velikim udeлом inzulinske rezistencije vodeći hiperinzulinemiji koja nastaje uz povećanje mase masti (šema 5) (25).

INSULINSKA REZISTENCIJAI HIPERINZULINEMIJA

Povećana insulinska rezistencija odnosno povećan nivo inzulina, je povezan sa povećanjem krvnog pritiska. Već opisana hipertenzija gojaznih osoba vezuje se jednim delom za hiperinzulinemiju. Međutim, neočekivano insulinska rezistencija se može naći kod polovine ljudi sa hipertenzijom a koji nisu gojazni, a što se može objasniti uključivanjem jednog ili više aspekta dejstva insulin-a; što je prikazano na tabeli 3 (2, 25).

Tabela 3: Mechanizmi kojim insulinska rezistentnost i/ili hiperinzulinemija dovode do AH

1. Povećanje renalne reabspcije Na^+ i H_2O ;
2. Povećanje osetljivosti na unos soli preko hrane;
3. Porast aldosterona pod uticajem angiotenzina II;
4. Promene u transmembranoznom transportu elektrolita:
 - a) Povećanje intracelularnog Na^+
 - b) Smanjenje Na^+/K^+ -ATP-azne aktivnosti
 - c) Povećanje intracelularnog Ca^{++} pumpne aktivnosti
5. Povećanje intracelularne koncentracije Ca^{++} ;

6. Stimulacija faktora rasta, naročito u vaskularnim glatkomšćim ćelijama;
7. Stimulacija simpatičke nervne aktivnosti
8. Redukcija sinteze vazodilatatornih prostaglandina - oštećena vazodilatacija;
9. Povećanje sekrecija endotelina.

Hiperinzulinemija koja se razvija kao posledica rezistentnosti na inzulin može dovesti na tri načina do povećanja krvnog pritiska: povećanjem simpatičke aktivnosti, zadržavanjem Na^+ i hipertrofijom mišićnog zida malih krvnih sudova (šema 5).

POVEĆANI UNOS ALKOHOLA

Postoji linearna korelacija između konzumiranja alkohola, vrednosti KP i prevalencije hipertenzije kod stanovništva. U većim količinama alkohol ispoljava vazopresorne efekte preko aktivnosti simpatičkog nervnog sistema, povećanja kortizola u plazmi i aktivacijom sistema renin-angiotenzin-aldosteron (2). Takođe je utvrđeno da veće količine alkohola umanjuju efekte antihipertenzivne terapije, ali je taj efekat reverzibilan u 80% konzumenata ako se prekine ili znatno smanji unos alkohola.

Sem napred navedenih mogućih uzročnika esencijalne arterijske hipertenzije navode se i drugi mogući činioci u nastanku ovog oboljenja kao pušenje, smanjen unos magnezijuma i kalcijuma u hrani, fizička neaktivnost, povećani unos kofeina, dijabet i dr. Predstoje dalja istraživanja koja bi trebalo da potvrde i objasne direktnе uticaje na nastanak arterijske hipertenzije.

LITERATURA

1. Lović B. u Ilić S.: Interna medicina, Prvo izdanje, knjiga II. Prosveta, Niš, 2004; 13-23.
2. European Society of Hypertension Guidelines for the Management of arterial Hypertension. J of Hypertension, 2003; 21: 1011-1053
3. Yusuf FC. Molecular genetics of human hypertension. J Hypertens, 1998; 16: 1871-1878
4. Oscar AC, Susanne O: Essential hypertension. Part I: Definition and Etiology. Circulation, 2000; 329-335
5. Lifton RP. Genetic determinants of human hypertension. Proc Natl acad sci USA, 1995; 92: 8545-8551
6. Williams RR, Hunt SC et al. Tabulations and expectations regarding the genetics of human hypertension. Kidney Int, 1994; 45 (Suppl. 44) 557-964
7. Sanjay V, Tiwari SC. Essential Hypertension - Pathogenesis and Pathophysiology. J Judion Academy of Clinical Medicine, 2001; 2 (3): 140-161
8. Laragh JH. The renin system and four lines of hypertension research. Hypertension, 1992; 20: 267-269
9. Laragh YH, Sealy JE. Renin system under standard for analysis and treatment of hypertensive patients in Laragh YH, Brenner BM (ads). Hypertension, Pathophysiology, Diagnosis and Management, unded Renin Press, New York, 1995; 1813-1836
10. Guiton AC, Hall JE et al. The dominant role of kidneys in longterm arterial pressure regulation in normal and hypertensive states. In Laragh JH, Brenner BM (ads): Hypertension, Pathophysiology, Diagnosis and Management, 2nd ed. Raven Press, New York, 1995; 1311-1326
11. Williams GH, Hallenberg NK. Non-modulation hypertension. A subset of sodium-sensitive hypertension. Hypertension, 1991; 17 (Suppl. 1): 181-185
12. Fisher DL, Ferri C et al. Age, gender and non modulation. Hypertension, 1997; 29: 980-985
13. Sheperd JT. Increased systemic vascular resistance and primary hypertension: expanding complexity. J Hypertens, 1990; 8(Suppl. 7): S15-S27
14. Musali Metall. Comparativ study of baroreflex sensitivity in patients with long-lasting medically treated essential hypertension. Clin Auton Res, 2002; 12(6): 465-471
15. Timio Metal. Age and blood pressure changes: A 20 year follow up study in nuns in 9 secluded order. Hypertens, 1988; 12: 457-461
16. Cobb S, Reise RM. Hypertension, peptic ulcer and diabetes in air traffic controllers. JAMA, 1973; 224: 489-492.
17. Schwartz JE, Schnall PL, Pickering TG. The effect of job strain on ambulatory blood pressure in men over 6 years in comparable to other riskfactors (Abstract). J Hypertension 1996; 14:S4

18. Di Bona GF. Nervous kidney. Interaction between renal sympathetic nerves and the renin-angiotensin system in the control of renal function, Hypertension 2000; 38: 1083-88.
19. Canaley AW, Ramon RJ. The role of kidney in hypertension. jama, 1996; 275: 1581-1589.
20. Barba G et all. Renal function and blood pressure response to dietary salt restriction in normotensive men. Hypertension 1996; 27: 1160-1164.
21. Intersalt Cooperative group. Intersalt:an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results of 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Br med J 1988; 297: 319-328.
22. Weinberger NH, Miller YZ et al : Definitians and characteristics of sodium sensitivity and blood ressure resistance. Hypertension 1986 (Suppl II): II 127- II134.
23. Fnjivara N, Asanai T, Kamada Tetal. Study of the relationship between plasma nitrite and nitrate level and salt sensitivity in human hypertension: Mediation of NO synthesis by salt intake. Circulation, 2000; 101:856-861.
24. Steassen JA et al. Essential hypertension. The Lancet. 2003; val 361: 1629-1641.
25. Ferrannini E. Physiological and metabolic consequences of obesity Metabolism. 1995. 9; 15-17.



INTERNIST



Sretenović S.

Centar za hematologiju,
Interna klinika, KC Kragujevac

POLYCYTHEMIA VERA ILI ERYTHROCYTOSIS SECUNDARIA

Rad poslat: septembra 2008
Revizija urađena: oktobra 2008
Rad prihvaćen: oktobra 2008

POLYCYTHEMIA VERA OR SECONDARY ERYTHROCYTOSIS

ABSTRACT

Introduction: Greek word Polycitemia means too much cells in blood. Polycythemia vera is with drastic ratio red cells. There are some kind of polycythemia. Primary (PV), 2. secondary, 3. Stress polycythemia (dehydration, smoking and hypertension arterialis). Each form has own set risks and reasons. It must make difference between PV and secondary erythrocytosis (SE). PV is unusual morbus, it is 5-17 people on one million.

Aim: The aim of this study was to examine difference between PV and SE, on our people, and correlation with age and sex. Examine reasons for SE and correlation with smoking in our group of patients. We tried to show statistic correlation dyametry of spleen and PV in our patients.

Methods: The research was conducted in 40 patients who got doctors orders to hematology ambulant between 01.01.2008. and 30.12.2008. We use anamnestic informations, physicians cheking and other examination (EHO abdomen, EHO urology, EHO gynecology for women, chest radiography et cor with spirometry, examination sleep apnea syndrome, Biopsy of bone, culture cells, erythrocyte volume and cytogenetic). Statistical analysis of the results was performed by the χ^2 test and percentage rate.

Results: Younger people was with erythrocytosis in our patients. Polycythemia Vera and Erythrocytosis secundaria are more frequency in our masculine patients. There is high statistically significant of lien and morbus Polycythemia Vera. High statistically significant positive corelation are between smoking and PV and SE.

Conclusion: Necessity for good anamnesis, good examination, earlier diagnosis erythrocytosis secundaria make possibility for treatment. Diagnosis Polycythemia Vera on time, have better treatment, prevent complication and make life better and longest.

Keywords: Erythrocytosis, Erythrocytosis secundaria, Polycythemia Vera

UVOD

Grčka reč polycitemia, znači previše ćelija u krvi. Kako je kod PV drastično povećan broj eritrocita, često se alternativno koristi izraz eritrocitoza (1). Postoji nekoliko oblika polycitemije: 1. primarna (PV), 2. sekundarna, 3. polycitemija u stresu (dehydracija, pušenje, HTA). Svaka forma ima svoj set rizika i razloga (2). Mora se napraviti razlika između primarne (PV) i sekundarne eritrocitoze (SE).

Sekundarna eritrocitoza je rekacija na spoljašnje faktore, nasuprot tome primarna eritrocitoza ili polycitemia vera je uzrokovana unutrašnjim faktorima, tj jednom ili više mutacija matične ćelije krvi (1). Molekularni uzroci PV su nejasni. Smatra se da se kod PV radi o jednom multi-hit modelu, što znači da ne jedna, nego više mutacija

dovodi do kliničkog fenotipa PV. U prilog tome je starost bolesnika s jedne strane kod postavljanja dijagnoze, a sa druge strane heterogenost citogenetskih abnormalnosti (1). PV je hronična mijeloproliferativna bolest, u kojoj postoji poremećaj pluripotentne matične ćelije hematopoeze ili zajedničke matične ćelije prethodnika mijeloidnih loza (CFU-GEMM) koji vodi povećanom stvaranju eritrocita u manjoj meri granulocita i trombocita. Vaquez je prvi put opisao bolest 1892. godine (4). Demshek je 1951. godine izneo mišljenje da su LCM, PV, ET i IMF mijeloproliferativne bolesti neoplastične prirode (5). Adamson i saradnici su 1976. godine dokazali da je PV monoklonalna bolest (3). PV je retko oboljenje javlja se u 5-17 slučajeva na milion stanovnika.

Faktori rizika: 1. Muški pol, 2. životno doba, 3. rasne razlike nema (6,7).

Simptomi: Neki ljudi su asimptomatski i eritrocitoza se otkriva slučajno. Drugi se žale na glavobolju , slabost, svrab koja se intenzivira u toploj vodi, vrtoglavice, pojačano znojenje, izrazito crvenilo lica-pletora, giht-zbog povećanog katabolizma nukleinskih kiselina i posledičnim stvaranjem veće koncentracije mokraćne kiseline, smanjena mogućnost koncentracije (7,10,11).

Dijagnoza: Postoji više kriterijuma za postavljanje dijagnoze PV /Polycytemia Vera Study Group-PVSG, Rotterdamski kriterijumi (12). Kriterijumi po Hoffmannu uključuju:1. povećana masa eritrocita $>36\text{ml/kg TT}$ kod muškaraca, odnosno $> 32\text{ml/kg TT}$ kod žena, 2. normalna saturacija arterijske krvi kiseonikom $>92\%$ u prisustvu eritrocitoze. 3. splenomegalia 4. trombocitoza $>400\times10^9/\text{l i ili leukocitoza le}>12\times10^9$ 5. nizak nivo eritropoetina/ $<30\text{mU/ml}$ u prisustvu povećane mase eritrocita 6. Spontane eritroidne kolonije bez dodavanja Epo u kulturama ćelija i kosne srži,7. hipercelularna kosna srž sa Mk hiperplazijom i odsustvom depoa Fe. Prisustvo 4 od 7 kriterijuma po Hoffmannu je potrebno za dijagnozu bolesti (7). Ipak postoje bolesnici sa PV koji ne zadovoljavaju postojeće kriterijume. Za dijagnozu i diferencijalnu dijagnozu su najvažnija dva testa: formiranje spontanih kolonija u kulturama ćelija kosne strži bez dodatka eritropoetina i nizak nivo eritropoetina u serumu (13,14,15). PV treba razlikovati od sekundarne i relativne eritrocitoze (6,7).

Lečenje: Lečenje ima za cilj da smanji zapreminu eritrocita na normalne vrednosti, da se hematokrit i broj trombocita normalizuju da bi se uklonili znaci bolesti i sprečile komplikacije. U lečenju se primenjuju venesekcija, mijelosupresivni lekovi. Lečenje je neophodno jer nelečeni ne prežive više od dve godine (6,7). Flebotomija-500ml-nedeljno, da bi se postigao Hkt-0,45/l-muškarci i Hkt-0,40/l u žena. Venesekcijama se brzo normalizuje broj eritrocita i smanjuje viskoznost krvi. Mijelosupresivno lečenje: inhibira stvaranje ćelija krvi. Primjenjuje se hidroksiurea. Najbolji rezultati su dobijeni istovremenom primenom flebotomije i hidroksiureje. Primena ovog leka smanjuje učestalost tromboza jer se ovim lečenjem smanjuje broj trombocita. U lečenju PV koju prati trombocitoza a mlađi su primjenjuje se i anagrelid koji uzrokuje inhibiciju megakariocitne maturacije. U bolesnika sa PV uz prisutne vaskularne sindrome uključujući eritromelalgiju, vaskularne glavobolje i akrocijanozu dodaju se antiagregacioni lekovi. U slučaju skundarnog gihta ili hiperurikemije preporučuje se alopurinol (12).

Komplikacije: Polycitemija Vera daje brojne komplikacije: 1. Vaskulane tromboze su

najčešći uzrok smrti, povećana sklonost ka trombozama je direktno posledica povećane mase eritrocita.

2. Krvarenje, je komplikacija zavisna od broja i funkcije trombocita /kvalitativni poremećaji trombocita su brojni (7,8).

3. Prelazak PV u postpolicitemičnu mijeloidnu metaplaziju ili akutnu leukemiju, a postpolicitemičnu metaplaziju karakteriše citopenija, mijelofibroza i ekstramedularna hematopoza (6,7,9).

CILJEVI

1. Da li postoji značajna razlika u oboljevanju od PV i sekundarne eritrocitoze među našim ispitanicima.

2. Utvrditi da li postoji značajna razlika u oboljevanju od PV odnosno sekundarne eritrocitoze kod naših ispitnika u odnosu na pol

3. Da li postoji statistički značajna razlika među uzročnicima sekundarne eritrocitoze u naših ispitnika

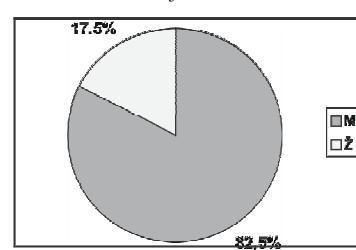
4. Utvrditi da li postoji statistički značajna razlika u oboljevanju od sekundarne eritrocitoze odnosno PV kod pušača odnosno nepušača

5. Utvrditi statistički značaj uvećane slezine kod obolelih od polycitemije vere (PV)

Metode rada: U činjenja je retrospektivna analiza 40 bolesnika koji su upućeni u hematološku ambulantu Centra za hematologiju KC Kragujevac - pod dijagnozom Erythrocytosis u periodu od 01. 01. 2008. g do 30. 01. 2008. g. U radu su korišćeni anamnestički podaci, fizikalni pregled i dopunska ispitivanja (EHO g. Abdomena, EHO urotrakta, EHO ginekološki za žene, Rtg pulmo et cor, spirometrija sa SAT O2, ispitivanje SASy, KKS sa Hkt na brojaču elemenata, LDH, acidum urikum, SE, AST, ALT, urea, kreatinin, BK, kultura ćelija i citogenetika i određivanje volumena eritrocita). Od statističkih metoda korišćeni deskriptivni podaci, Hi-kvadrat test, procenti, tabelarni prikazi i grafikoni.

Rezultati rada: Tokom retrospektivne analize 40 bolesnika koji su se pojavili u Hematološkoj ambulanti sa uputnom dijagnozom Erythrocytosis, bilo je 33 muškarca i 7 žena.

Grafikon 1



Starost ispitanika je od 14 do 80 godina, te je prosečna starost bolesnika 55,1 godina.

Prosečna starost bolesnika sa uputnom dijagnozom-eritrocitoza kod pripadnika muškog pola je 56,36 godina, a prosečna starost žena je 49,1 godina.

*Tabela 1
Distribucija bolesnika sa eritrocitozom prema starosti*

Godine starosti	Broj ispitanika	%
Od 20 - 30	3	7,5
Od 31 – 40	5	12,5
Od 41 – 50	4	10,0
Od 51 – 60	3	7,5
Od 61 – 70	12	30,0
Od 71 – 80	3	7,5
Prosečna starost: 55,1 god.	Σ	100,0

Nakon učinjene neophodne dijagnostike, dijagnoza Polycitemie Vere /PV/ je postavljena u 23 bolesnika, a sekundarna eritrocitoza kod 17 bolesnika, tabela 2.

Tabela 2. Vrste policitemije

Dg	Broj ispitanika	%
PV	23	57,5
SE	17	42,5
Σ	40	100,0

Ne zapaža se statistička značajnost u zastupljenosti PV i SE.

Tabela 3. Bolesnici sa PV prema polu

Dg: PV	Broj ispitanika	%
m	18	78,3
ž	5	21,7
Σ	23	100,0

*Tabela 4.
Distribucija bolesnika sa dijagnozom PV prema starosti*

Godine starosti	Broj ispitanika	%
Od 20 - 30	1	4,35
Od 31 – 40	3	13,00
Od 41 – 50	2	8,70
Od 51 – 60	2	8,70
Od 61 – 70	9	39,15
Od 71 – 80	6	26,10
Prosečna starost: 58,4 god.	Σ	100,00

Tabela 5. Distribucija bolesnika sa SE prema polu

Dg: SE	Broj ispitanika	%
m	15	88,2
ž	2	11,8
Σ	17	100,0

Tabela 6. Distribucija uzroka sekundarne eritrocitoze

Uzroci – SE	Broj ispitanika	%
Oboljenje pluća (HOBP, Bronchitis obst.)	10	58,8
Oboljenje bubrega (cystae renis)	3	17,7
Sleep apnea sy i cystae renis	1	5,8
Oboljenje pluća i cystae renis	3	17,7
Σ	17	100,00

Zapaža se visoka statistička značajnost razlika među uzročnicima SE uz apsolutnu dominaciju bolesti pluća.

Ultrazvučnom sonografijom učinjen pregled gornjeg abdomena uz merenje veličine slezine kod svih bolesnika sa eritrocitozom, tabela 7.

Tabela 7. Distribucija veličine slezine u bolesnika sa eritrocitozom

Dijametar slezine	Broj ispitanika	Srednja vrednost dijametra slezine	%
Lien < 12,5 cm	19	9,68 cm	47,5
Lien > 12,5 cm	21	14,64 cm	52,5
Σ	40	-	100,0

Tabela 8. Distribucija veličine slezine kod bolesnika sa PV

Dg: PV	Broj ispitanika	%
Lien > 12,5 cm	21	91,3
Lien < 12,5 cm	2	8,7
Σ	23	100,0

Zapaža se visoka statistička značajnost prisustva uvećane slezine kod bolesnika sa PV.

Uporednom analizom dobijenih srednjih vrednosti KKS, vrednosti acidum urikuma, LDHSE,

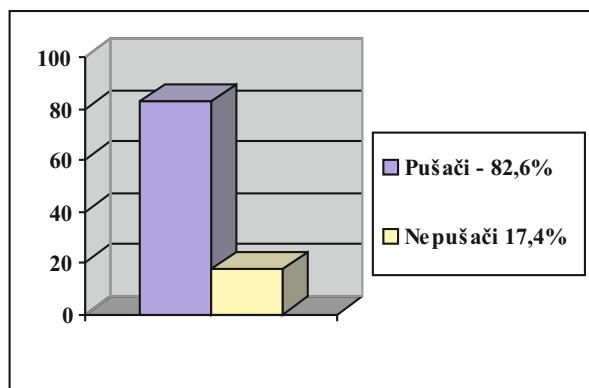
nije utvrđena statistički značajna razlika između bolesnika sa PV i onih sa sekundarnom eritrocitozom. Prikaz srednjih vrednosti, tabela 9.

Tabela 9. Uporedna analiza laboratorijskih parametara

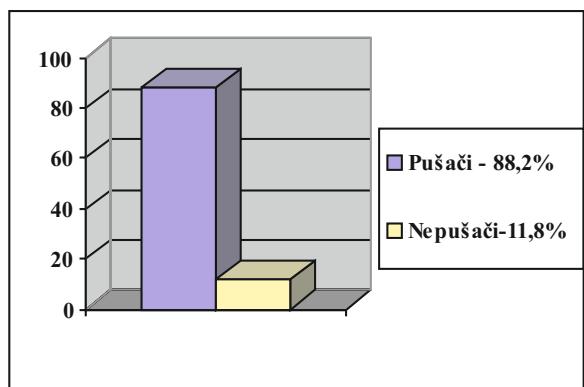
Dg	Er x10 ¹²	Hb g/l	Hkt	Tr x 10 ⁹	Le x10 ⁹	Acidum uricum	LDH	SE (sr. vred.)
PV	7,2	178,48	0,65	373	9,01	372,8	332,5	6
SE	6,8	178,2	0,57	222	9,55	250,5	295,3	8

Uporednom analizom bolesnika sa eritrocitozom kao i onih sa dijagnostikovanom PV, a koji su pušači i oni koji nisu pušači, pokazuje visok stepen veće učestalosti ove bolesti među pušačima, kako u grupi sa sekundarnom eritrocitozom tako i onih sa PV, grafikon 2 i 3.

Grafikon 2. Pušački status u bolesnika sa PV



Grafikon 3. Pušački status u bolesnika sa SE



Terapijski modaliteti tretmana naših ispitanika tokom posmatranog perioda sa dijagnozom PV su: 1. venepunkcija čija učestalost je individualna i zastupljena je u 73,9% ispitanika, 2. neophodnost uvođenja citoreduktivne terapije (hidroksiurea) uz venepunkciju je zastupljena kod 21,7%, 3. kod jedne bolesnice starosti 25 godina zbog izražene trombocitoze uz PV uveden je inhibitor maturacije trombocita (tromboreduktin).

Diskusija: Policitemija Vera je retko oboljenje, javlja se u 5-17 slučajeva na milion stanovnika. Postoji nekoliko kriterijuma za postavljanje dijagnoze PV (Polycytemia Vera Study Group-PVSG, Rotterdamski kriterijumi, kao i Hoffmanovi kriterijumi koji se i najčešće koriste) (7). PV je nekontrolisana klonalna proliferacija matične ćelije (17). Istraživanje učinjeno na 241 bolesniku u osam medicinskih centara u Francuskoj 2004. godine, pokazalo je visoku statističku značajnost normalnog nivoa eritropoetina /od 3,3MU/l/ kod 87% ispitanih, te potvrdu dijagnoze Policitemije Vere sa preciznošću od 97,8%/16/. Nova dijagnostička istraživanja kao što su određivanje nivoa eritropoetina, dokazivanje promena u kariotipu kao što je mutacija V 617F-tirozin kinaze u JAK2 koja je pronađena u 95% slučajeva, ali koja postoji i kod nekih drugih mijeloproliferativnih bolesti, povezana je sa stimulacijom eritropoeze (18). Ispitivanje in vitro kulture ćelija i verifikovana splenomegalija, načinile su neke modifikacije u tradicionalnim kriterijumima dijagnoze PV. Sve prethodno navedeno uz set neophodnog skrininga za sekundarnu eritrocitozu, smanjuje broj bolesnika koji su nekada klasifikovani kao idiopatska eritrocitoza (19). PV je retko oboljenje, prosečna starost bolesnika pri postavljanju dijagnoze je od 55-60 godina, prava je retkost da se javi pre 40-te godine, i učestalija je kod pripadnika muškog pola/odnos m:ž je 2:1 (6, 20). Smatra se da se u šestoj deceniji dijagnostikuje, ali da bolest nastaje ranije. PV je često praćena leukocitozom i trombocitozom, kada treba pažljivo sprovesti dijagnostiku (17). Bolest počinje postepeno, heterogenost subjektivnih tegoba od glavobolje, smanjene koncentracije, bolova u stopalima, svraba, preznojavanja, nepodnošenja topote, uslovjavaju lutanje ovih bolesnika kod različitih specijalnosti. Neretko dijagnoza bolesti se postavi nakon neke od komplikacija a to su:

- vaskularne okluzije (tromboze)
- srčani napadi (infarkti)
- Cerebralni infarkti ili cerebralni insulti
- akutna mijeloidna leukemija u minornom broju slučajeva
- mijelofibroza
- krvarenje iz želuca
- peptični ulkusi
- nekontrolisano krvarenje (iz nosa, desni-zbog abnormalnih trombocita i hiperviskoznosti) (20).

Modaliteti lečenja do danas su ostali vene-punkcija po 500 ml nedeljno uz nadoknadu volumena i postizanja određenih vrednosti Hkt -0,45-muškarci, odnosno Hkt-0,40-žene. Ovako se brzo normalizuje broj eritrocita i smanjuje viskoznost

krvi, a terapijski režim je individualan.

Kao standardni tretman se provodi kod nekih bolesnika i citoreduktivna terapija uz venepunkciju, a kao takva daje i bolje rezultate u regulaciji i kontroli pruritusa, nego primena interferon alfa ili simptomatska terapija sa antihistamnicima (21, 22). Upotreba acetilsalicilne kiseline je kontraverzna zbog mogućeg krvarenja iz GIT-a. Upotreba tromboreduktina (inhibitor maturacije Mk) preporučena je kod mladih sa PV a koja je praćena trombocitozom, jer nema neželjenih dejstava. Razumevanje patogeneze mijeloproliferativnih bolesti (PV, ET, OMF) i pronalaženje leka koji će ciljano delovati na mutaciju V617F-tirozin kinazu –JAK 2 metu, daće važan odgovor i omogućiti dobar teraijski odgovor (23).

Zaključak: Analizom naših ispitanika ustanovili smo da nema statistički značajne razlike u zastupljenosti sekundarne eritrocitoze i dijagnostikovane PV.

Dominiraju pripadnici muškog pola i u sekundarnoj eritrocitozi i u PV, u odnosu m:ž=3:1

Visoku statističku značajnost pokazuju oboljenja pluća (HOBP, Bronchitis chr) u odnosu na druge razloge za sekundarnu eritrocitozu među našim ispitanicima ($p=0,012$).

Visoka statistička značajnost splenomegalije kod obolelih od PV potvrđuje obaveznost UZ dijagnostičke procedure, kao što i Hoffmanovi kriteriji preporučuju.

Mislite na Eritrocitozu kod bolesnika koji dođe sa polimorfizmom tegoba. Obavezna dobra anamneza i jednostavna analiza- KKS, biće putokaz za adekvatnu dijagnozu bilo SE ili PV. Dijagnoza SE omogućice adekvatno lečenje osnovne bolesti i dobro praćenje, a rana dijagnoza PV pruža duže preživljavanje kao i sprečavanje brojnih komplikacija.

Imajući u vidu životno doba u kojem se bolest dijagnostikuje među našim ispitanicima-još uvek radno sposobno stanovništvo, dijagnostikovanje pravovremeno ova dva entiteta još više obavezuje. Niža prosečna starost naših ispitanika – radno sposobno stanovništvo, nameće i obavezu pravovremene i tačne dijagnoze eritrocitoze.

Utvrđena visoka statistička značajnost navigike pušenja u naših ispitanika obavezuje rad na edukaciji i animiranju pušača za napuštanje iste i traži maksimum napora cele zajednice u prevenciji regрутovanja novih pušača među mladima.

LITERATURA

1. S. Temerinac, Molekularnapatogeneza i patofiziologija prave policitemije, *Bilt. Hematol* 2007;35/4:186-190
2. Berk PS, Goldberg JD, Donovan PB, et al. Therapeutic recommendations in polycytemia side based on polycytemia side study group protocols. *Sem Hematol*, 1986;23(2):132-43
3. Adamson JW, Fialkow P J. Murphy S. Prchal. J. F, Steinmann I. Polycitemia vera: stem-cell and probable clonal origin of the disease. *N Eng J Med*, 1976;295:913-916
4. Vasquez H. Sur une forme speciale de cyanose's a compahant d'hyperglobuline excessive et persistent. *Compt Rend Soc de Biol* 1982;44:384
5. Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood* 1951;6:372
6. Hoffman R and Boswell HS in Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al. *Hematology, Basic principles and practice*, sec ed, Churchill Livingstone, 1995;1121
7. Wiernik PH, Canellos GP, Dutcher JP, Kyle RA:Neoplastic diseases of the blood, Churchill Livingstone,1986
8. Kimaru H, Tohkoshi, S Matsuda, T Uchida, S Kariyone. Megakaryocytopoiesis in polycythemia vera. Characterisation by megakaryocytic progenitors (CFU-Meg) in vitro and quantitation of megakaryocytes. *Acta Haematolo*. 1988; 1:79
9. Berk PD, Goldberg JD, Donovan PB, Fruchtman SM, Berlin IN, Wasserman LR. Therapeutic Recommendations in polycythemia vera based on Polycythemia Vera Study Group protocols. *Sem in Hematol* 1986;23(2):132
10. Stefanović S. *Hematologija*, Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb, 1989;156
11. Labar B, Hauptmann E et al, *Hematologija*, Školska knjiga –Zagreb 1998;83-84
12. Čolović M, Janković G, Maligne bolesti krvi, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva-Beograd 1999;148-149
13. Kurnick JE, HP Ward, MH Block. Bone marrow section in the differential diagnosis of polycytemia. *Arch Pathol* 1972;94:489
14. Michielis JJ, Juvonen E: Proposal for revised diagnosis criteria of essential Thrombocythemia and polycythemia Vera by the Thrombocythemia vera Study Group. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 1997;23(4):339
15. Westwood N, Dudley JM, SawyerB, Messiney M, Pearson TC. Primary polycythemia: diagnosis by non-conventional positive criteria. *EurJ Hematol* 1993;51:228
16. Mossuz P, Girodon F, Donnard M, et al: Diagnostic value of serum erythropoietin level in patient with absolute erythrocytosis, *Haematologica* 2004;89(10):1159-60
17. Varma S, Sharma A, Malhotra P et al: Trombotic complications of polycythemia vera, *Hematology*, 2008;13(6):319-23
18. Mc Graw Hill Lange: Current Medical Diagnosis & Treatment 2008;p-438
19. Messiney M, Pearson TC: The classification and diagnostic criteria of the erythrocytoses (polycythemias): *Clin Lab Haematol* 2000;22(2):129-30
20. Pearson TC, Messiney: Idiopathic erythrocytosis, diagnosis and clinical managment, *Pathol Biol (Paris)* 2001;49(2):170-7
21. Tefferi A, Solberg LA, Silverstein MN, A Clinical update in polycythemia Vera, and thrombocythemia. *Am J Med* 2000;109:141-149
22. Diehn F, Tefferi A. Pruritus in polycythemia vera: prevalence, laborathory, therapy, *J Haematol* 2001;115:619-621
23. Levine RL, Gilliland DG, Myeloproliferative disorders, *Blood* 2008;15;112(6):2190-8



INTERNIST



Radisavljević B.¹,
Dimić A.¹, Gostović D.¹

¹Zavod za
hitnu medicinsku pomoć
Niš

Rad poslat: septembra 2008
Revizija urađena: oktobra 2008
Rad prihvaćen: oktobra 2008

HIPOGLIKEMIJA KAO AKUTNA KOMPLIKACIJA DIABETES MELLITUS-A

HYPOLYCEMIA AS ACUTE COMPLICATION OF DIABETES MELLITUS

ABSTRACT

Introduction: Diabetes mellitus (DM) associated complications are hypoglycemia and hyperglycemia.

Aim: To analyze the morbidity of patients with hypoglycemia with regards to frequency of occurrence, DM type, emergency level, day-night-rhythm, patient's residence, gender, age, months, complications, therapy and outcome.

Methods: Emergency Medical Station (EMS) Nis covers the region of 597 km² with the population of 248 086 inhabitants. The retrospective analysis of medical reports compiled in the field in 2007.

Results: Of a total number of 36 809 reports, 1149 (3,03%) were of patients with DM. In the hypoglycemia group, of a total number of 432 (37,60%) patients, 308 (71,30%) were DM type 1, 124 (28,70%) type 2. The calls were triaged as first 145 (33,56%), second 197 (45,60%) and third level of emergency 90 (20,83%). There were 277 (64,12%) patients during the day shift and 156 (36,11%) during the night. 300 (69,68%) patients were from the city, and 132 (30,56%) from the country. There were 239 (55,32%) males and 193 (44,68%) females. Most frequently presented patients were 40 to 79 years of age. The greatest number of patients presented in July. Most frequently used therapy: hypertonic glucose in 374 (86,57%). A total of 247 (57,18%) patients were treated prehospitaly and 168 (38,89%) patients were referred to the endocrinologist.

Conclusion: Pre-hospital management of patients with hypoglycemia in DM is not of significant frequency but it is specific from the point of triage, diagnosis and treatment. The assessment of glycemia in the field is a standard procedure.

Key words: diabetes mellitus, hypoglycemia, prehospitaly, morbidity

UVOD

Postojeća supstituciona terapija insulinom nije idealna pa su pacijenti sa tipom 1 dijabetesa u stalnom riziku da imaju periode sa relativnom jatrogenom hiperinsulinemijom sa posledičnom hipoglikemijom. U pokušaju da se postigne skoro normalna glikemija oni mogu imati epizode asimptomatske ili simptomatske hipoglikemije otprilike jednom nedeljno sa nivoima glukoze u plazmi do 2,5 mmol/l kod i do 10% ovih hipoglikemija. Ovi pacijenti u proseku dožive jednu godišnje epizodu ozbiljne hipoglikemije (privremeno onesposobljavajuće sa konvulzijama i komom) posle koje se potpuno oporave sa mogućnošću pojave perzistentnog kognitivnog deficit-a ali jako retko sa permanentnim neurološkim deficitom. Oko 2 – 4% smrtnih ishoda kod pacijenata sa tipom 1 dijabetesa se smatra da je uzrokovano ozbiljnom hipoglikemijom.

Hipoglikemija kod pacijenata sa tipom 2 dijabetesa se redje javlja kod pacijenata lečenih insulinom ili kratkodelujućim oralnim dijabeticima zbog relativne hipoinsulinemije ali pacijenti lečeni dugodelujućim preparatima sulfonilureje mogu doživeti ozbiljne hipoglikemije koje traju između 24 i 36h.

Kod pacijenata sa dijabetes melitusom naročito ako duže boluju dolazi do neadekvatnog odgovora kontraregulatornih mehanizama i bihevioralnog odgovora na hipoglikemiju (Neprepoznavanje simptoma hipoglikemije).

Prva linija odbrane – kada je glikemija ispod 4,2 mmol/l nivo cirkulišućeg insulina ne zavisi od nivoa glikemije već se on pasivno administrira tako da insulinemija se ne smanjuje sa padom glikemije.

Druga linija odbrane – kada glikemija pada ispod 3,7 mmol/l odgovor glukagona na pad glikemije se gubi nije poznato zbog čega ali pad

sekrecije glukagona iz alfa ćelija pankreasa prati pad sekrecije insulina iz beta ćelija. Smatra se da je to funkcionalna abnormalnost.

Treća linija odbrane – kada glikemija pada ispod 3,1 mmol/l odgovor autonomnog nervnog sistema na kateholamine iz nadbubrege posebno epinefrina na hipoglikemiju koji je odgovoran za većinu simptoma je smanjen ili se javlja pri mnogo nižim vrednostima glikemije zbog ponavljanih hipoglikemija koje iscrpljuju nadbubreg (oporavlja se posle 2 nedelje dobre glikoregulacije) i zbog dijabetične autonomne neuropatije.

Neprepoznavanje hipoglikemije – kada glikemija pada ispod 2,5 mmol/l zbog gubitka upozoravajućih simptoma koji bi naveli pacijenta da ranije uzme obrok ili glukoza per os pa se javi simptomi neuroglikopenije kada je već kasno da pacijenti sami sebi pomognu. Ovo je po studijama udruženo sa povećanjem frekvencije ozbiljnih hipoglikemija.

Teška neuroglikopenija – glikemija manja od 1,5 mmol/l kada dolazi do gubitka svesti, konvulzija, kome i smrti sa glikemijom manjom od 0,5 mmol/l.

Dg. Whipple-ov trijas: 1. Simptomi i znaci karakteristični za hipoglikemiju, 2. Nizak nivo glukoze u krvi, 3. Gubitak simptoma kada se nivo glukoze u krvi normalizuje.

Terapija. Pri vrednostima glikemije od 3,1 do 2,8 mmol/l obično postoje adrenergički simptomi i pacijent treba da uzme obrok ranije ili glukoza per os po pravilu 15:15 (15 grama glukoze i 15 min. da se oporavi a ako i dalje ima simptome da ponovi uzimanje šećera). Pri vrednostima glikemije od 2,5 – 2,8 mmol/l i manje postoje znaci neuroglikopenije i potrebno je davanje 25 gr. glukoze i.v. u vidu 50% ili 10% ili 5% rastvora glukoze. Ako ne može odmah da se da i.v. glukoza daje se glukagon s.c. ili i.m. kod pacijenata sa tipom 1 dijabetesa uz obavezni nadoknadu glukoze posle toga.

Prehospitalno u radu HMP pacijenti se najčešće javljaju zbog akutnih komplikacija oba tipa dijabetesa 1 i 2 (hipoglikemija i hiperglikemija) a redje zbog hroničnih komplikacija. Akutne hiperglikemija i hipoglikemija mogu se javiti i kao prva manifestacija dijabetesa s tim što hipoglikemija može biti prateći simptom drugih oboljenja.

CILJ RADA

Analiza morbiditeta pacijenata sa hipoglikemijom kao akutnom komplikacijom DM po učestalosti javljanja, tipu DM, redu hitnosti, meševnom ritmu, dnevno-noćnom ritmu, mestu stovanja, polu, godinama, komplikacijama, terapiji i ishodu.

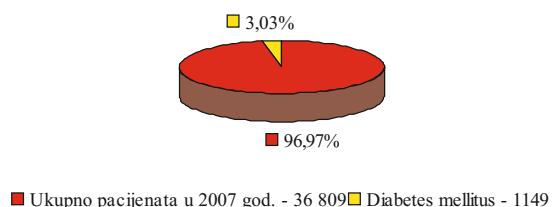
METOD

Zavod za hitnu medicinsku pomoć Niš ZHMP Niš pokriva područje od 597 kvadratnih kilometara sa 248 086 stanovnika. Korišćena je retrospektivna analiza podataka iz lekarskih izveštaja sa terena tokom dvanaest meseci 2007 godine (od 01.01.2007 god. do 31.12.2007 godine)

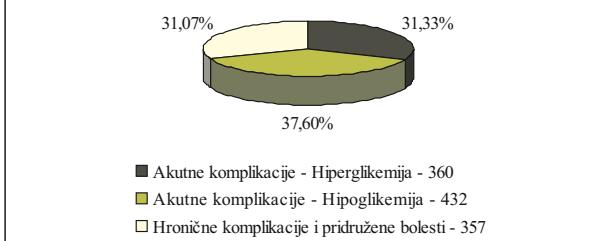
REZULTATI

Tokom dvanaest meseci od 36 809 terena 1149 (3,03%) je bilo kod pacijenata sa dijabetesom melitusom (Grafikon 1) od čega 792 je bilo zbog akutnih komplikacija – 432 (37,60%) se javilo zbog hipoglikemije a 360 (31,33%) zbog hiperglikemije sa glikemijom > 15 mmol/l (Grafikon 2). Kao posebna grupa izdvajaju se pacijenti sa hipoglikemijom bez prethodnog dijabeta (60 i nisu uvršćeni u istraživanje).

Grafikon 1. Diabetes mellitus u odnosu na ukupan broj pacijenata u 2007 god.



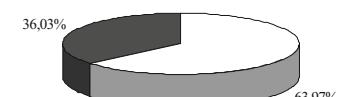
Grafikon 2. Diabetes mellitus prema dijagnozi



Od 432 pacijenata od kojih je kod 37 pacijenata dijagnoza je upisana upisana kao Coma hypoglycaemica, 308 (71,30%) ima tip 1 dijabetesa, 124 (28,70%) tip 2 (Grafikon 3). Najveći broj poziva je primljen kao drugog reda hitnosti – 197 poziva (45,60%), nešto manje prvog – 145 poziva (33,56%) i najmanje trećeg reda hitnosti – 90 poziva (20,83%) (Grafikon 4). Tokom dnevnih smena (07.00 – 19.00h) se javilo 277 (63,97%) pacijenata a tokom noćnih (19.00 – 07.00h) 156 (36,03%) pacijenata (Grafikon 5). Sa područja grada javilo se 300 (69,61%) pacijenata a sa sela 132 (30,39%) pacijenta

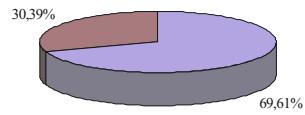
(Grafikon 6). Bilo je 239 (55,32%) muškaraca a 193 (44,68%) žena (Grafikon 7). Po godinama javio se 1 pacijent starosti 0 – 9 godina, 3 pacijenta 10 – 19 godina, 21 pacijent 20 – 29, 23 starosti 30 – 39, 67 starosti 40 – 49, 65 starosti 50 – 59, 70 starosti 60 – 69, 141 starosti 70 – 79, 40 starosti 80 – 89 i 1 pacijent straosti 90 – 99 godina (Grafikon 8). Po mesecima najveći broj pacijenata se javio od maja do augusta sa pik-om u julu. (Grafikon 9). Vrednost glikemije je merena kod 414 pacijenata a kontrolna kod 208 pacijenata. Po vrednosti glikemije bilo je 29 pacijenta sa vrednostima 4,0 – 4,9, 73 pacijenata sa vrednostima 3,0 – 3,9 mmol/l, 121 sa vrednostima 2,0 – 2,9 mmol/l, 153 sa 1,0 – 1,9 i 38 pacijenta sa vrednostima glikemije manjim od 1,0 mmol/l (Grafikon 10). Pacijenti su od terapije u najvećem broju slučajeva primili hipertoni rastvor 50%, 37%, 10% ili 5% glukoze kod 374 pacijenta (86,57%) dok je manji broj primio rastvor glukoze per os 58 (13,43%) (Grafikon 11). Četiri pacijenta je pored rastvora hipertone glukoze primilo glukagon od 1mg. Vensku liniju je dobio 131 pacijent a EKG je urađen kod 148 pacijenata. Od 432 pacijenata sa hipoglikemijom 247 (57,18%) je stabilizovano prehospitalno a 168 (38,89%) je upućeno na hospitalno lečenje ili konsultaciju endokrinologu, 13 kardiologu, 11 neurologu, 4 nefrologu, 3 vaskularnom hirurgu. Dva pacijenta su upućena pedijatru (Grafikon 12).

Grafikon 5. Hipoglikemija prema dnevno-noćnom ritmu



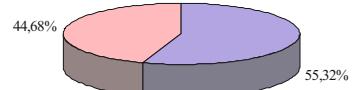
□ Dnevna 07 - 19h - 277 ■ Noćna 19 - 07h - 156

Grafikon 6. Hipoglikemija po mestu stanovanja



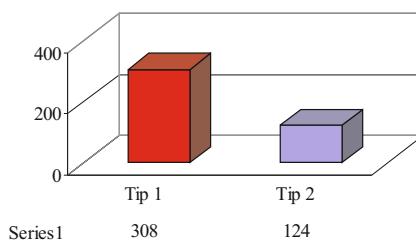
■ Grad - 300 ■ Selo - 131

Grafikon 7. Hipoglikemija po polu

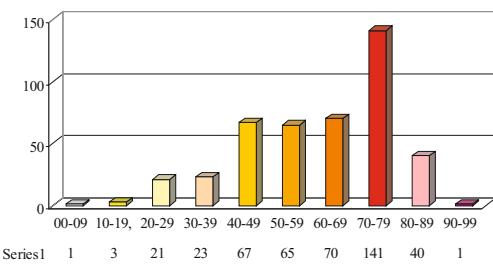


■ Muškarci - 239 ■ Žene - 193

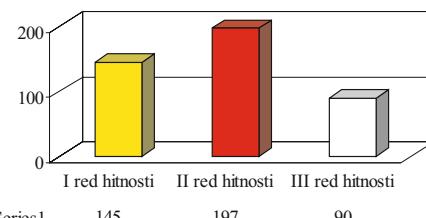
Grafikon 3. Hipoglikemija prema tipu dijabeta



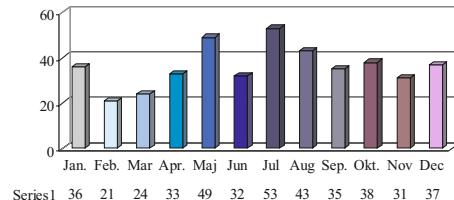
Grafikon 8. Hipoglikemija prema starosti pacijenata

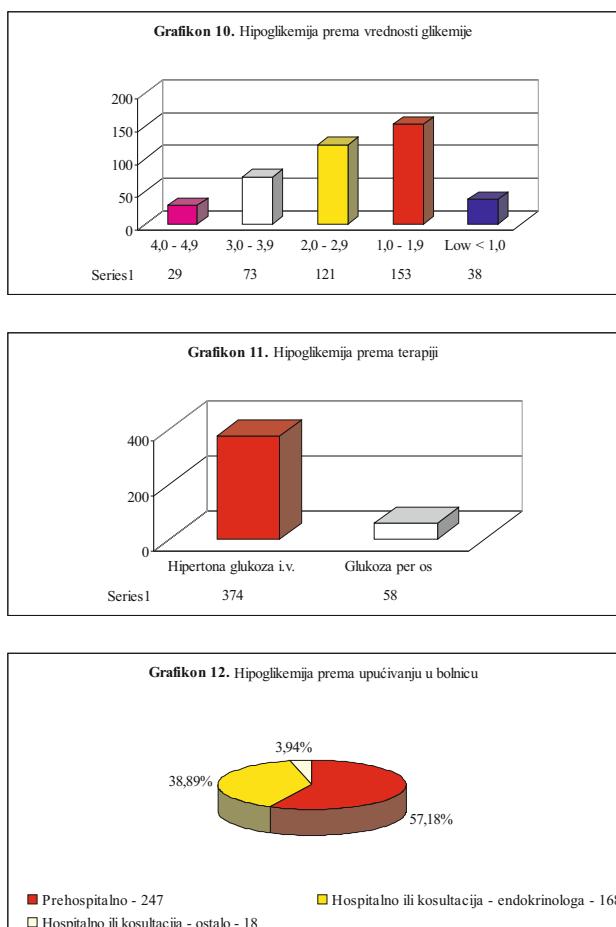


Grafikon 4. Hipoglikemija po redu hitnosti



Grafikon 9. Hipoglikemija prema mesečnom ritmu





DISKUSIJA

Pacijenati sa DM u prehospitalnoj praksi nisu značajno zastupljeni. Dominira tip 1 DM. Pacijenti se najčešće javljaju zbog akutnih komplikacija DM a ređe zbog hroničnih komplikacija i pridruženih bolesti. Kod pacijenata sa hipoglikemijom pozivi su u najvećem broju slučajeva prihvaćeni kao

drugog i prvog reda hitnosti. Pacijenti se češće javljaju danju, sa područja grada, više je zastupljen muški pol. Najčešće se javljaju pacijenti u dobi od 40-79 godina sa pikom 70-79 godina. Najčešće se javljaju u letnjim mesecima sa pikom u julu. Od terapije pacijenti sa hipoglikemijom su u najvećem broju slučajeva primuli hipertonu glukozu. Nešto više od polovine pacijenata je zbrinuto na terenu a ostali su upućeni na konsultaciju ili hospitalno lečenje na endokrinologiju, manji broj na druge klinike.

Hipoglikemija kao akutna komplikacija DM se srazmerno češće javlja od hiperglikemije. U lečenju hipoglikemije 50% glukoza nema prednost nad 10% rastvorom, čak ovaj može sporije da poveća glikemiju sa manje komplikacija posle (8). Ako ne može da se da i.v. glukoza daje se glukagon s.c. ili i.m. posebno kod tipa 1 dijabeta uz obaveznu nadoknadu glukoze (manje je efikasan kod pacijenata sa tipom 2 dijabeta jer stimuliše sekreciju insulina, kod ponavljanih hipoglikemija jer su rezerve glikogena u jetri iscrpljene i kod oštećenja jetre). Po radovima je sigurno lečenje hipoglikemije prehospitalno o ostavljanje pacijenta kući (9,10).

Glukoaparati za brzo odrđivanje glikemije u vanhospitalnim uslovim su sigurni i korisni (11).

ZAKLJUČAK

Pacijenati sa DM u prehospitalnoj praksi nisu značajno zastupljeni, heterogeni su po varijabilama i njihovo zbrinjavanje je specifično sa stanovišta trijaže, dijagnoze i tretmana. Merenje glikemije na terenu je standardni postupak. Lekari HMP u najvećem broju slučajeva uspešno prehospitalno zbrinjavaju pacijente sa hipoglikemijom kao akutnom komplikacijom DM.

LITERATURA

- WHO Diabetes Fact sheet N°312 September 2006 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>
- International Diabetes Federation IDF Diabetes epidemic out of control <http://www.eatlas.idf.org/Prevalence/> Diabetes atlas Executive summary 2/e (2003)
- Nebojša M. Lalić et all (2002) Nacionalni vodič kliničke prakse Diabetes Mellitus Radna grupa za diabetes
- World Health Organisation Department of Noncommunicable Disease Surveillance (1999) Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications
- Harrison's Principles of Internal Medicine 16/e (2005) Chapter 323 Diabetes mellitus by Alvin C. Powers and Chapter 324 Hypoglycemia by Philip E. Cryer
- Božidar Vrhovec i saradnici Interna medicina (2003)
- Hospital Admissions Guidelines for Diabetes Mellitus Position Statement Diabetes Care2003; 26:S118
- C Moore and M Woppard Dextrose 10% or 50% in the treatment of hypoglycemia out of hospital? A randomized controlled study *Emerg Med J* 2005;22:512-515
- K Roberts and A Smith Outcome of diabetic patients treated in the prehospital arena after a hypoglycemic episode, and an exploration of treat and release protocols: a review of the literature *Emerg Med J* 2003;20:274-276
- Alix J.E. Carter, BSc, MD, Paul S. Keane, BMus, EMA II and Jonathan F. Dreyer, BSc, MD, CM Transport Refusal by Hypoglycemic Patients after On-scene Intravenous Dextrose *Acad Emerg Med* 2002; Volume 9, Issue 8 855-857
- Jones JL, Ray VG, Gough JE, Garrison HG, Whitley TW Determination of prehospital blood glucosae: a prospective controlled study *J Emerg Med*, 1992;10(6):679-82.



INTERNIST

Uputstvo za pisanje rada

Opšta upustva

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 slučajeva 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, literaturu.

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.

Propratno 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 pročitali i odobrili svi koautori.

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

CIP - Katalogizacija u publikaciji
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

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