

Simpoziji održani u 2017. godini

(u organizaciji, suorganizaciji ili pod pokroviteljstvom AMZH)

1. Moderne tehnologije - etika korištenja i pravne regulacije

Organizator:

Savjet i Koordinacija četiri akademije:

1. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske (AMZH)
2. Akademija tehničkih znanosti Hrvatske (HATZ)
3. Akademija šumarskih znanosti (AŠZ)
4. Akademija pravnih znanosti (APZ)

Znanstveni odbor: prof. dr. sc. Jasna Lipozenčić, prof. dr. sc. Vladimir Andročec, prof. dr. sc. Davor Derenčinović, akademik Igor Anić

Datum i mjesto održavanja: 17. ožujka 2017., Hrvatski liječnički zbor, Zagreb

Akademija medicinskih znanosti Hrvatske inicijator je znanstvenog simpozija "Moderne tehnologije: etika korištenja i pravne regulacije" i u funkciji predsjedatelja Savjeta i Koordinacije uputila je poziv za sudjelovanje u radu zajedničkog simpozija. Teme simpozija su bile primjena suvremene tehnologije u biomedicini i ekosustavu, potreba racionalne primjene tehnologije uz etička načela korištenja i pravne regulacije koji je interes naših Akademija. Neracionalna primjena usadaka u ljudsko tijelo mogla bi u skorijoj budućnosti dovesti ljudsko biće u transhumano stanje i nastanak umjetne inteligencije. O etici se danas treba ne samo misliti, nego ju i prakticirati uz pravnu regulaciju ovog problema.

Predavači na Simpoziju su bili stručnjaci iz znanstvenih područja četiriju akademija:

Prof. dr. sc. Dubravko Orlić: Hrvatski model totalne endoproteze zgloba kuka „ROM“

Prof. dr. sc. Igor Čatić: Medicina okružena tehnikom

Dr. sc. Ivana Gregurić: Era transhumanizma - hakiranje tijela

Prof. dr. sc. Ivan Padjen: Profesionalna etika i pravo

Doc. dr. sc. Hrvoje Lisičar: Utjecaj visokih tehnologija na regulaciju informacijskog društva svrhu bolje zaštite maloljetnika

Doc. dr. sc. Lucija Vejmeka: Etički izazovi korištenja modernih tehnologija u profesionalnoj komunikaciji

Prof. dr. sc. Anka Ozana Čavlović: Novi standardi zaštite općeg i radnog drvoprerađivačkog okoliša

Doc. dr. sc. Danijela Domljan: Oblikovanje školskog namještaja u cilju prevencije zdravlja učenika

Prof. dr. sc. Marijan Šušnjar: Tehničko-tehnološki pravci razvoja sječe i izrade stabala u cilju smanjenja izloženosti vibracijama šumskog radnika pri radu s motornom pilom

Prof. dr. sc. Bojan Jerbić: Medicinska robotika – kako se nositi s novim tehničkim i etičkim izazovima

Prof. dr. sc. Zdravko Krakar, doc. dr. sc. Marin Vuković: Bespuća interneta, krađe identiteta, zadiranje u privatnost

Prof. dr. sc. Krešimir Ćosić, doc. dr. sc. Armano Srblić, doc. dr. sc. Siniša Popović: Nacionalna sigurnost i društvena rezilijentnost ljudi

U svom uvodnom govoru predsjednica AMZH je istaknula „*primjena suvremene tehnologije u biomedicini i ekosustavu u žiži znanstvenih istraživanja i primjene, no i potrebe pridržavanja etičkih načela korištenja uz pravne regulacije što je potrebno danas više nego ikada. Stoga smatram zajedničku suradnju četiri sestrinske akademije dragocjenom.*“ Nadalje, Predsjednica je rekla „*AMZH je institucija u kojoj se najkompetentnije i na najvišoj znanstvenoj razini raspravlja o uporabi novih tehnologija u medicini, potiču se poboljšanja zakonske regulative, predlažu i domišljaju smjerovi razvitka medicinske znanosti i zdravstva te visokoškolske nastave iz različitih područja biomedicine.*“

Zaključci sekcije (moderator: prof. dr. sc. Jasna Lipozenčić):

- Hrvatski model totalne endoproteze zgloba od prije 31 godinu primjenom ROM i suvremenijeg modela PROMOD femuralnog dijela endoproteze (EP) zgloba kuka zaslužuje vječno sjećanje na znanstvenike na području biomehanike, akademika Ivu Ruszkowskog, prof. dr. sc. Osmana Muftića i prof. dr. sc. Dubravka Orlića, zaslužnih za uspješnu ugradnju EP u 228 bolesnika u Klinici za ortopediju MF-a Sveučilišta u Zagrebu
- Razmatraju se osnove suvremenog odnosa humane medicine i tehnike: Razvoj tehnike u posljednjih pola stoljeća utjecao je na medicinu i dao suvremeno medicinsko i tehničko obrazovanje
- Oba se područja (medicina i tehnika) upoznaju sa suvremenim pogledom na materijale, nove postupke (npr. laserska obrada, aditivna proizvodnja poznata pod nazivom 3D-tiskanje), informatika i drugo. Sve se može prikazati pomoću informacije, energije i materije (mase). Humanu medicinu povezuju tehnologija i teologija. Iz polja tehnologija izdvajaju se: funkcionalnost, gospodarstvenost, održavanje stanja. Ljudsko tijelo se sve više kiborgizira. Kiborzi su kombinacije neživoga i živoga. Kiborgizirano ljudsko biće postaje sve okruženije robotima te umjetnom inteligencijom
- Transhumanistički eksperimenti poboljšavaju ljudsko biće i na fizičkoj i na kognitivnoj razini pomoću digitalne tehnike i usadaka *cyber kiborg* (vida, sluha, poboljšanja pamćenja i povećanja inteligencije)
- Transhumana flozofija daje teorijsko obrazloženje i etičko opravdanje za znanstveno – tehničku intervenciju u biološku evoluciju čovjeka, no treba je kontrolirati. Život koji je stariji od čovjeka i tehnike nastoji se u potpunosti zamijeniti digitaliziranim kibernetičkim oblicima koji su definirani kao komunikacija stroja s okolinom
- Poticanje etičke odgovornosti čovjeka prema izazovima tehnike, posebice kiborgizirane zbilje, treba dati odgovore na pitanje u kakvoj zbilji želimo živjeti?

Zaključci sekcije (moderator: prof. dr. sc. Davor Derenčinović):

- Iako se moderne tehnologije ubrzano razvijaju, redefiniranje etičkih standarda nerijetko kasni ili izostaje
- Specifičnosti etičkih standarda komunikacije putem modernih tehnologija obuhvaćaju područja tehničke spremnosti i informatičke pismenosti, privatnosti i povjerljivosti, provjere autentičnosti sugovornika, dokumentiranja *online* komunikacije te poznavanje zakonskih određenja u ovom području

- Pravo se razlikuje od relativnog morala i od običaja po postupcima, naročito sankcioniranjem prekršaja - ono konkretizira i određuje prava i obveze, propisuje prinudu za prekršitelje i samo djeluje kao prinuda
- Znanstveno-tehnička sredstava korištena u rješavanju novih složenih zadataka važno je prilagoditi javnom moralu koji je nosiv za prava političkih vlasti
- Maloljetnici su posebno izloženi negativnim utjecajima informacijskog društva (npr. zlostavljanje putem društvenih mreža)
- Država je odgovorna za regulacijsku informacijskog društva, posebice etičkih aspekata funkcioniranja interneta i društvenih mreža, u svrhu bolje zaštite maloljetnika

Zaključci sekcije (moderator: akademik Igor Anić):

- Novi sadržaji, nove tehnologije i načini rada u svim segmentima odgojnoobrazovnih sustava danas nužno traže promjene i u predmetnom okruženju u zgradama: učionicama, namještaju i opremi. Kao društveno odgovorna bića moramo poticati, usvajati i primjenjivati nove sadržaje za dobrobit (naj)mlađih i društva u cjelini, a jedan od načina je i odgovarajući dizajn školskog namještaja i okruženja u cilju prevencije njihovog zdravlja koji prati suvremene potrebe i metode odgojnoobrazovnog procesa
- Uloga četiri Akademije, okupljene na današnjem Simpoziju, u mnogočemu je od velikog značenja i svaka Akademija može u svojem području doprinijeti glavnom cilju zajedničkog ostvarenja zdravog psihofizičkog, kognitivnog, socijalnog i drugog razvoja djece, što je preduvjet očuvanja zdravlja svakog pojedinca, te stvaranja zdravog društva u konačnici
- Tehnološki razvoj strojeva za sječu i izradu stabala uz primjenu suvremenih tehnologija rada otklonit će izloženost radnika štetnom djelovanju vibracija, ali će pojave različitih novih psihofizičkih opterećenja radnika, zbog automatizacije rada, nadalje zahtijevati stalnu kontrolu sigurnosti rada i štetnih čimbenika rada na zdravlje radnika
- Pored svih ekoloških i ekonomskih prednosti korištenja drvnog ostatka kao energenta potrebno je odgovoriti na izazove poboljšanja stanja onečišćenja okoliša koja nastaju pri proizvodnji i izgaranju drvnih goriva

Zaključci sekcije (moderator: prof. dr. sc. Vladimir Andročec):

- Robotika u medicini bilježi snažan razvoj i brz napredak u svim medicinskim područjima (dijagnostika, kirurgija, rehabilitacija, protetika, medicinska njega), kao i u uslužnim i stručnim djelatnostima, u smjeru humane robotizacije
- Primjena robotike u medicini snažno potencira postojeće izazove odnosa tehnike i etike te stoga zdravstvena primjena robotike, kao i njena primjena u općem poboljšavanju životnih funkcija čovjeka, mora uvažavati biološke, psihološke i kulturološke okvire egzistencije Homo sapiensa
- Suvremenu sigurnost interneta treba promatrati u sklopu informacijske sigurnosti te s aspekta ključnih pravaca daljnjeg razvoja informacijsko komunikacijskih tehnologija (ICT), o čemu ovisi razvoj interneta u budućnosti
- Dva osnovna područja interneta, površinski i dubinski internet, predmet su posebnog interesa i analiza. Naročito je u fokusu dubinski internet zbog mogućnosti zlorabe te se razmatraju najbolji načini zaštite privatnosti korisnika

- U okviru teorije upravljanja sustava rezilijentnost sustava nacionalne sigurnosti odnosi se na sposobnost sustava za podnošenje izazova i oporavak od poremećaja koji ga destabiliziraju ili ugrožavaju njegov opstanak i razvoj. Posebna se pozornost pritom obraća psihološkoj rezilijentnosti vitalnih nacionalnih ljudskih resursa, tj. pripadnika oružanih snaga. Iz perspektive nacionalne sigurnosti, grupna i društvena rezilijentnost od posebnog su strateškog interesa za svaku državu
- Na osnovi određenih društvenih karakteristika grupa (dominantne emocije u grupama, tendencije djelovanja grupa, bihevioralne karakteristike grupa i sl.), trebalo bi biti moguće razvijati prediktivne modele za fenomene ekstremnih političkih stavova i radikaliziranog ponašanja, uključujući i međunarodni terorizam i sl. Bolje razumijevanje ljudskih socio-psiholoških stanja može olakšati razvoj inkluzivnijih, sigurnijih i rezilijentnijih društava, kao i inovativnijih i pouzdanijih sustava nacionalne sigurnosti.

2. Nova dostignuća i izazovi u dijagnostici i terapiji kolorektalnog karcinoma

Organizatori:

1. Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Zavod za biomedicinske znanosti u Rijeci
2. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske – Podružnica Rijeka
3. Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
4. Klinički bolnički centar Rijeka
5. Hrvatsko društvo za digestivnu kirurgiju
6. Hrvatski liječnički zbor – Podružnica Rijeka

Znanstveni odbor: Daniel Rukavina, predsjednik, Davor Štimac, Marko Zelić, Miljenko Uravić

Organizacijski odbor: Marko Zelić, predsjednik, Veronika Lekić, Giordano Bačić, Davor Mendrila, Ivica Čepić, Dorijan Kršul, Gordan Gulan

Datum i mjesto održavanja: 3. svibnja 2017., Rijeka

Predavači i sažeci predavanja:

Kolorektalni karcinom: javnozdravstveni problem

Prof. dr. sc. Nataša Antoljak, Hrvatski zavod za javno zdravstvo i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

U Hrvatskoj i svijetu, posljednjih desetljeća se bilježi porast pojavnosti i smrtnosti od raka debelog i završnog crijeva. Jednim dijelom zbog bolje dijagnostike i registracije oboljelih, ali i drugih mogućih uzroka (npr. postoji dovoljno znanstvenih dokaza da su s većom učestalošću povezani pušenje duhana i prehrana s previše crvenog i dimljenog mesa). Rak debelog crijeva je u Hrvatskoj na drugom mjestu po pojavnosti za 2014. godinu, s 3127 novodijagnosticiranih osoba (72/100.000), te drugome mjestu po smrtnosti u 2015. godini s 2056 umrlih (48/100.000). Najvećim dijelom razlog je kasni dolazak liječniku i nedovoljno znanje o stvarnoj mogućnosti ranog otkrivanja i prevencije. Bolesnici ne obraćaju pozornost na vidljivu krv u stolici, jer najčešće misle da su u pitanju hemoroidi, tako da se u više od 50 posto bolesnika otkriva u fazi postojanja regionalnih ili udaljenih metastaza. To je osobito loše u slučaju raka anusa i rektuma na koje je moguće posumnjati već temeljem razgovora s bolesnikom i digitorektalnog pregleda. Prema dobno i spolno standardiziranim stopama smrtnosti, Hrvatska je pri samom vrhu ne samo starih članica EU već i većeg broja tranzicijskih država. Podatci o smrtnosti dakako ovise i o postojanju registra za rak pojedine države te unosu podataka o primarnom uzroku smrti, što nije u

svim tranzicijskim državama jednako kvalitetno. No, unatoč tome u Hrvatskoj je trend i pojavnosti i smrtnosti bio dugo uzlazan, tek posljednjih godina stabilan, dok je u npr. Češkoj trend izrazito silazan zahvaljujući dobroj potpori programa probira, ali time i unaprijeđenja sustava skrbi. Prema 5-godišnjem preživljavanju od raka debelog crijeva Hrvatska je među zemljama EU na petom mjestu odozdo, a po preživljavanju od raka završnog crijeva na sedmom. Svi ovi podaci upućuju na urgentnu potrebu poboljšanja kako primarne prevencije (ponajprije borbe protiv izloženosti duhanskom dimu i pretjeranom konzumiranju crvenog, dimljenog i prerađenog mesa), sekundarne/primarne prevencije raka provedbom kvalitetnog programa probira s osobitim nastojanjem za otkrivanjem i odstranjivanjem polipa te postavljanjem i slijeđenjem standarda u liječenju ovog sijela raka.

Nacionalni program ranog otkrivanja kolorektalnog carcinoma

Doc. dr. sc. Mirjana Kalauz, KBC Zagreb, Zagreb

Nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva Vlada Republike Hrvatske (u nastavku program) prihvatila je 2007. g. i usmjeren je ranom otkrivanju prezloćudnih tvorbi i raka debelog crijeva u što ranijoj fazi bolesti kada su uspjeh liječenja i prognoza za bolesnika bolji. Nositelj programa je Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske, a provoditelji su Hrvatski zavod za javno zdravstvo, županijski zavodi odnosno Nastavni zavod za javno zdravstvo dr Andrija Štampar, gastroenterolozi-kolonoskopičari, patolozi, timovi liječnika obiteljske medicine te patronažne sestre. Donošenje programa u skladu je s Rezolucijom za prevenciju i kontrolu zloćudnih bolesti (WHA, 58.22 „*Cancer prevention and control*“) koja je prihvaćena na 58. Svjetskom zdravstvenom skupu (*assembly*) u Ženevi 2005. god., te preporukama Europske komisije od 2. 12. 2003. (2003/878/EC) [1]. Ciljnu populaciju, koja je obuhvaćena Programom, čine muškarci i žene između 50 i 74 godine s prosječnim rizikom za razvoj kolorektalnog karcinoma. Važno je naglasiti da sve osobe, unutar ove dobne skupine populacije, imaju jednako pravo sudjelovanja u programu neovisno o posjedovanju važećeg zdravstvenog osiguranja. U Republici Hrvatskoj živi oko 1,5 mil. ljudi ove dobi. Primarni test za probir ciljne populacije je guajakov test na okultnu krv u stolici. Sve osobe s pozitivnim nalazom upućuju se na kolonoskopiju koja je u okviru ovako zamišljenog probira zlatni standard otkrivanja uzroka krvarenja te patoloških promjena. Probir primarnim testom provodi se u dvogodišnjim intervalima, a daljnje praćenje prema EU smjernicama. Do sada su provedena dva ciklusa probira, a treći ciklus je u tijeku. Prvi ciklus se ne može smatrati pravim ciklusom zbog prekida te je trajao od početka 2008. do početka 2013. Godine, a obuhvatio je 1,4 milijuna osoba. Na test na okultno krvarenje u stolici odazvalo se 21% osoba. Drugi ciklus trajao je od 2013. Do 2016. godine, pozivi su upućeni 1,3 milijuna osoba, a odaziv populacije bio je 26%, no testiranih je bilo manje. U oba ciklusa odaziv osoba s pozitivnim primarnim testom probira na kolonoskopiju bio je visok (80-90 %). U prvom ciklusu učinjeno je 10439 kolonoskopija, polipi su nađeni u 4117 osoba (39 %) te je nađeno 564 karcinoma (5,4%). U drugom ciklusu učinjeno je 6645 kolonoskopija, nađeni su polipi u 2160 bolesnika (32,5%) te karcinom u 328 bolesnika (4,9%), no ovi podaci nisu pouzdani zbog prijelaza na novu aplikaciju tijekom ciklusa. Tijekom trajanja provedbe Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka debelog crijeva obuhvaćena je predviđena ciljna populacija te je otkriven značajan broj polipa i karcinoma. Na taj način program doprinosi smanjenju incidencije i prevalencije kolorektalnog karcinoma te poboljšanju zdravlja populacije. Tijekom provedbe programa kontinuirano se provode brojne aktivnosti za njegovo unaprijeđenje, a kako bi rezultati programa bili još bolji upravo je završio *twining* projekt unaprijeđenja ovog programa financiran od EU. Prema našim znanjima te preporukama suradnika iz Slovenije i Litve, u narednom razdoblju

potrebne su što brže promjene vezane za zakonodavni okvir, financiranje svih potrebnih komponenti ovakvog programa, upravljanje programom koje bi trebalo biti s ovlastima i odgovornostima predano jednoj instituciji, uključivši posjedovanje i upravljanje pozivnom bazom podataka, upravljanje, održavanje i unaprjeđenje informatičke web-aplikacije, tj. registra probira koja objedinjuje podatke povezane s provedbom programa te ne manje važno praćenje kvalitete svih razina programa (javno zdravstvo, endoskopija, patologija, timovi liječnika obiteljske medicine te patronažne sestre).

Literatura: Segnan N, Patnick J, von Karsa L. European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening and Diagnosis. First Edition, European Commission. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities, 2010.

Translacijska istraživanja kolorektalnog karcinoma

Prof. dr. sc. Vesna Eraković Haber, Fidelta d.o.o., Zagreb; Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci i Odjel za Biotehnologiju, Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

Svega 5-6% potencijalnih onkoloških lijekova koji uđu u klinički razvoj stiže do tržišta i bolesnika [1,2]. Taj podatak odlično ilustrira neadekvatnost dosadašnjih pretkliničkih testova na staničnim linijama i uobičajenih životinjskih modela u predviđanju učinka kod ljudi. Stanične linije koje se koriste za *in vitro* i *in vivo* istraživanja adaptirane su na rast izvan prirodnog tumorskog mikro okoliša te su tako izgubile važne karakteristike tumora iz kojeg su izolirane. Razlika između tumora i izoliranih primarnih tumorskih stanica koje se umnožavaju *in vitro* u 2D kulturama postaje sve veća svakom sljedećom pasažom, pa stoga postaje i sve manje prediktivna za učinak kod bolesnika. Cilj translacijskih istraživanja je objединiti najsuvremenije spoznaje vezane uz bolest, bilo da su one rezultat kliničkih ili bazičnih istraživanja, te ih usmjeriti ka kreiranju učinkovitije terapije. Svjedoci smo istinske revolucije u biomedicinskim istraživanjima koju što prije treba prevesti u pravcu učinkovitijeg liječenja bolesti, kao i bolje i ranije dijagnostike. Kako zbog nedostatka adekvatnog liječenja, tako i zbog dostupnosti ljudskog tkiva, onkološka istraživanja prednjače u pokušajima uspostavljanja relevantnih pretkliničkih testnih sustava koji imaju za cilj veće predviđanje učinka u ljudima. Sukladno tome, načinjene su, između ostalog, i genomske analize tumora debelog crijeva, identificirani signalni putevi važni za razvoj bolesti, te uspostavljene 3 D kulture primarnih stanica tumora, generirani organoidi koji se uzgajaju *in vitro*, kao i rezovi integralnog tumorskog tkiva donora. Značajan korak naprijed u *in vivo* pretkliničkim modelima načinjen je usađivanjem kirurški odstranjenih i usitnjenih dijelova tkiva bolesnika u imunosuprimirane miševе. Tako nastaju ksenografti tumorskog tkiva pacijenata (*patient derived tumour xenografts*; PDX) koji i u više generacija rasta u miševima zadržavaju karakteristike tkiva donora te su bolji testni model predviđanja aktivnosti u ljudi.

Literatura: Hay *et al.* Nature Biotechnology 32 (2014): 40-51.; Hay *et al.* BIO Industry Analysis (2016): 1-26.

Gastroenterološka dijagnostika kolorektalnog karcinoma

Prof. dr. sc. Davor Štimac, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci i KBC Rijeka, Rijeka

Kolorektalni karcinom (CRC) je značajan javno zdravstveni problem u razvijenim zemljama te je treći najčešći maligni tumor u svijetu, odnosno drugi vodeći uzrok smrti povezan s tumorom. U mnogim zemljama zapadne Europe zaustavljena je incidencija rasta ili se čak bilježi smanjenje incidencije CRC-a. Većina kolorektalnog raka proizlazi iz adenomatoznih polipa. Pojava raka debelog crijeva je jako povezana s dobi. Poznato je da

incidencija počinje rasti nakon četrdesetih godina života sa značajnim porastom između 50. i 55. godine života, a svakom daljnjom dekadom života rizik se udvostručuje. Dvije su strategije za poboljšanje ranog dijagnosticiranja: s jedne strane to su programi probira ranog otkrivanja CRC-a, a s druge strategija rane dijagnoze u simptomatskih bolesnika. Kao metode ranog otkrivanja karcinoma debelog crijeva primjenjuju se različite metode. Najčešće korišteni dijagnostički testovi kojima je moguće otkriti bolest u premalignoj fazi su testovi okultnog fekalnog krvarenja, proktosigmoidoskopski i kolonoskopski pregled. Međutim, endoskopija je i dalje glavni dijagnostički postupak za postavljanje dijagnoze CRC-a, bilo da se radi sigmoidoskopija ili totalna kolonoskopija. Prednosti endoskopije su brojne, omogućava nam primjerice određivanje točne lokacije lezije i uzimanje bioptičkih uzoraka; detekciju drugih sinkronih prekanceroznih lezija te polipektomiju. S ciljem bolje detekcije mukoznih lezija razvijaju se nove tehnologije endoskopije. Poboljšanja u rezoluciji slike, softverima za obradu i optičkim filterima rezultirali su dostupnošću *high-definition* endoskopije, kao i optičkih kontrastnih tehnika kao što su NBI (engl. *Narrow Band Imaging*), FICE (engl. *flexible spectral imaging color enhancement*) i *i-scan*, čime je zajedno s autofluorescentnom endoskopijom i konfokalnom laserskom endomikroskopijom nadopunjena je i pojačana endoskopija bijelim svjetlom. Osim navedenih tehnika postoje i druge, kao virtualna kolonoskopija koja se temelji na projekcijama trodimenzionalnih CT prikaza ili kapsula kolonoskopija, koje su uz endoskopiju zamijenile klasične radiološke tehnike, iako se irigografski pregled još uvijek koristi kod strogo selekcioniranih bolesnika kod kojih je crijevo neprohodno za kolonoskop ili kapsulu, a nemamo pristup virtualnoj kolonoskopiji. U dijagnosticiranju lokalne proširenosti bolesti služimo se endoskopskim ultrazvukom, dok nam ultrazvuk abdomena može pomoći u otkrivanju udaljenih metastaza, posebice u jetri i intraabdominalnim limfnim čvorovima. Također, u svrhu potvrde dijagnoze pomaže nam i UTZ-om vođena biopsija. Obrada proširenosti bolesti nadopunjuje se kod određenih bolesnika CT ili MR pregledom.

Suvremene radiološke tehnike u dijagnostici kolorektalnog karcinoma

Prof. dr. sc. Damir Miletić, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci i KBC Rijeka, Rijeka

Suvremena radiološka dijagnostika raka debelog crijeva uključuje kompjutoriziranu tomografiju (CT) i magnetsku rezonanciju (MR), dok se irigografija samo iznimno primjenjuje. Uloga ultrazvuka je vrlo ograničena. Značajna je razlika u radiološkom pristupu dijagnostici karcinoma kolona i rektuma. Suvremeni CT skeneri s više redova detektora (MSCT) omogućuju istodobno dobivanje velikog broja submilimetarskih poprečnih presjeka kroz tijelo u istoj rotaciji rentgenske cijevi, a skeniranje svih regija moguće je unutar jednog udaha čime se eliminiraju artefakti nastali zbog respiracije. Tako dobiveni tanki presjeci omogućuju rekonstrukciju CT slike (presjeka) izvrsne rezolucije u bilo kojoj ravnini u odnosu na tijelo. Niskodoznim CT-om, uz prethodnu pripremu crijeva, moguće je detektirati kolorektalni tumor, ali se ova metoda zasad ne preporučuje u rutinskom probiru. U procjeni proširenosti raka debelog crijeva standardni CT je namijenjen procjeni udaljenih metastaza. CT kolonografiju s insulflacijom zraka primjenjujemo kod tumora neprolaznog za kolonoskop, smještenog distalno od lijenalne fleksure kolona zbog detekcije mogućeg sinkronog tumora, što bitno utječe na strategiju kirurškog liječenja. Iako je kolonoskopija zlatni standard u dijagnostici raka debelog crijeva, CT omogućuje prikaz stijenke, prodora u mezenterij te invazije susjednih organa i tkiva uz prikaz povećanja regionalnih limfnih čvorova. Tumor kolona se može otkriti slučajno kod CT pregleda abdomena i zdjelice zbog druge indikacije. U starijih bolesnika rak debelog crijeva je nerijetko uznapredovao te se manifestira kliničkom slikom

opstrukcije ili perforacije i prikaže na hitnom CT pregledu abdomena. Magnetska rezonancija (MR) je metoda izbora u procjeni lokalne proširenosti karcinoma rektuma. T2 mjerena slika visoke rezolucije (HRT2WI) je ključna u procjeni prodora tumora u mezorektalno masno tkivo i odnosa prema mezorektalnoj fasciji te analnom sfinkteru. Tumor koji je najmanje 1 mm udaljen od mezorektalne fascije moguće je odstraniti totalnom mezorektalnom ekscizijom, dok se karcinom koji zahvaća mezorektalnu fasciju neoadjuvantnom kemoiradijacijom često može prevesti u resektabilno stanje, a ishod liječenja se ponovno procjenjuje MR pretragom zdjelice. T2 mjerena slika omogućuje procjenu mucinozne komponente adenokarcinoma rektuma koja izravno utječe na prognozu bolesti, a može biti presudan znak u odluci o daljnjem liječenju s obzirom da mucinozna podvrsta adenokarcinoma slabo reagira na kemoterapiju i radioterapiju. Novije MR sekvence poput DWI omogućuju procjenu celularnosti tumora prije i nakon provedene terapije. Ovom metodom je moguće razlikovati vijabilno tumorsko tkivo od dezmostoplastične reakcije ili rezidualnog netumorskog vezivnog tkiva nakon kemoiradijacije. Odnos tumora prema analnom sfinkteru i mišićima levatorima anusa, koji je presudan za odabir kirurškog zahvata, procjenjuje se na koronalnim presjecima. MR je vrijedna metoda u procjeni infiltracije regionalnih limfnih čvorova. Zaključno, CT abdomena i CT kolonografija su vrijedne dijagnostičke tehnike u procjeni proširenosti karcinoma kolona i detekciji sinkronih lezija kolona te praćenju bolesnika nakon provedenog liječenja, dok je MR u prvom redu namijenjena procjeni lokalne proširenosti karcinoma rektuma, kao i bolje i ranije dijagnostike. Kako zbog nedostatka adekvatnog liječenja, tako i zbog dostupnosti ljudskog tkiva, onkološka istraživanja prednjače u pokušajima uspostavljanja relevantnih pretkliničkih testnih sustava koji imaju za cilj veće predviđanje učinka u ljudima. Sukladno tome, načinjene su, između ostalog, i genomske analize tumora debelog crijeva, identificirani signalni putevi važni za razvoj bolesti, te uspostavljene 3 D kulture primarnih stanica tumora, generirani organoidi koji se uzgajaju *in vitro*, kao i rezovi integralnog tumorskog tkiva donora. Značajan korak naprijed u *in vivo* pretkliničkim modelima načinjen je usađivanjem kirurški odstranjenih i usitnjenih dijelova tkiva bolesnika u imunosuprimirane miševе. Tako nastaju ksenografti tumorskog tkiva pacijenata (*patient derived tumour xenografts*; PDX) koji i u više generacija rasta u miševima zadržavaju karakteristike tkiva donora te su bolji testni model predviđanja aktivnosti u ljudi.

Perioperacijska nutritivna potpora bolesnika s kolorektalnim karcinomom

Prof. dr. sc. Željko Krznarić, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu i KBC Zagreb, Zagreb

Maligne bolesti jedan su od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta diljem svijeta te se predviđa značajan porast njihove incidencije tijekom narednih nekoliko desetljeća. Unatoč neprestanom unaprjeđenju terapijskih mogućnosti liječenja, kolorektalni karcinom i dalje je čest i značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta. Kirurško liječenje, zračenje ili farmakološka terapija mogu izliječiti ili značajno produljiti životni vijek, no ipak, mogućnost primjene određene terapije i uspješan terapijski ishod narušeni su čestim razvojem malnutricije, tumorske kaheksije i drugih metaboličkih poremećaja. Hrvatske smjernice za perioperacijsku enteralnu prehranu kirurških bolesnika i Smjernice Europskog društva za kliničku prehranu i metabolizam (ESPEN) za prehranu pacijenata koji boluju od maligne bolesti razvijene su kako bi obuhvatile činjenice zasnovane na dokazima i mišljenja stručnjaka te razvile preporuke koje bi koristile multidisciplinarnim timovima u identifikaciji, prevenciji i liječenju reverzibilnih faktora malnutricije u odraslih pacijenata s malignom bolesti. Malnutricija, gubitak mišićne mase i tumorska kaheksija česti su u pacijenata s kolorektalnim karcinomom i imaju negativan učinak na

klinički ishod, a mogu biti potaknuti nedovoljnim unosom hrane, smanjenom fizičkom i povećanom kataboličkom aktivnošću. Kratkotrajno perioperacijsko gladovanje i kirurški zahvat značajni su čimbenici stresa koji potiču oslobađanje proupalnih citokina, sintezu proteina akutne faze te stresnih hormona koji uzrokuju brojne, u ovom slučaju negativne, metaboličke promjene. U svih bolesnika s kolorektalnim karcinomom procjena nutritivnog statusa trebala bi postati standard te se redovito ponavljati, od postavljanja dijagnoze, tijekom boravka u bolnici, prije otpusta i na redovitim kontrolama. Radna skupina koja je kreirala Hrvatske smjernice za perioperacijsku enteralnu prehranu kirurških bolesnika preporuča *Nutritional Risk Screening 2002* (NRS 2002) radi jednostavnosti, brzine izvođenja i lakoće interpretiranja rezultata. Nutritivna potpora dovodi do poboljšanja nutritivnog statusa koji značajno utječe na smanjenje perioperacijskih komplikacija i ubrzanje oporavka bolesnika te se na taj način poboljšava ishod kirurškog liječenja. Odgovarajućom perioperacijskom nutritivnom potporom smanjuje se morbiditet i duljina trajanja hospitalizacije, smanjuju se troškovi liječenja te se poboljšava kvaliteta života bolesnika. Preoperacijsko gladovanje pacijenata koji su podvrgnuti operaciji debelog crijeva u većini slučajeva je nepotrebno i može biti štetno te se stoga ne preporučuje provoditi rutinski. Umjesto gladovanja dan prije operacije preporučuje se primjena otopina bogatih ugljikohidratima i hidroliziranim proteinima koje ne povećavaju rizik od aspiracije. Svi bolesnici koji su pothranjeni ili imaju rizik od nastanka pothranjenosti imaju korist od preoperacijske enteralne nutritivne potpore. Prekid enteralne prehrane nakon operacije bez jasnog kliničkog razloga je nepotreban, a u nekih bolesnika i štetan. Ranu postoperacijsku peroralnu prehranu poželjno je započeti unutar 6- 24 sata nakon operacije te je ona standard liječenja svih kirurških bolesnika. Prema Hrvatskim smjernicama za primjenu eikozapentaenske kiseline (EPA) i megestrol-acetata u sindromu tumorske kaheksije preporučuje se uzimanje enteralnih pripravaka koji osiguravaju visok unos EPA-e. Također je od velike važnosti rano prepoznati i na vrijeme liječiti gubitak apetita otklanjanjem uzroka nastanka. Mnoge su studije dokazale da stimulatori apetita kao megestrol-acetat imaju pozitivan učinak u liječenju tumorske anoreksije i kaheksije, te da doprinose povećanju tjelesne mase. Nutritivna potpora čini sastavni dio kirurškog liječenja, posebice bolesnika s malignom bolesti, bolesnika starije dobi te onih koji su preoperacijski pothranjeni. Potrebno je standardiziranje postupaka prepoznavanja i liječenja pothranjenosti u sklopu perioperacijske nutritivne potpore te širenje spoznaja o važnosti nutritivnog statusa i liječenja pothranjenosti u svakodnevnoj kirurškoj praksi.

Minimalno invazivna kirurgija danas

Prof. dr. sc. Miljenko Uravić, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

Minimalno invazivna kirurgija omogućuje danas izvođenje kirurških zahvata na svim organskim sustavima i na svim organima čovjeka. Ona uključuje niz mjera i postupaka u preoperacijskom, intra- i postoperacijskom tijeku koji smanjuju traumu organizma, a na taj način i imunološki i svaki drugi odgovor, što sve skupa dovodi do bržeg i bezbolnijeg oporavka, normalizacije svih životnih funkcija i vraćanja u svakodnevni život. Kada govorimo o samoj kirurškoj tehnici, onda je bolje govoriti o minimalno invazivnom pristupu, gdje se, na primjer, kod abdominalnih operacija, kroz nekoliko minimalnih rezova uvode troakari, a kroz njih specijalni instrumenti i kamera te se na taj način izbjegava velika laparotomija, minimalno se traumatiziraju i pomiču crijeva te drugi abdominalni organi. Prednosti ovakvog načina operiranja nasuprot klasičnog ili otvorenog zahvata u ranom postoperacijskom razdoblju su značajne i dokazane u brojnim multicentričnim znanstvenim istraživanjima i usporedbama. Kako će se na ovom

simpoziju govoriti o liječenju raka debelog crijeva, moramo konstatirati da su u početku postojale dvojbe oko laparoskopskog operiranja malignoma, pa u devedesetim godinama i moratorij na upotrebu ove tehnike kod karcinoma debelog crijeva. Velike multicentrične studije COLOR /2005/, COST / 2007/ i MRC CLASSICC /2005/ dokazale su da nema razlike između otvorenog klasičnog operiranja i minimalno invazivne kirurgije, odnosno da minimalno invazivna kirurgija ima i određenih prednosti. Prva laparoskopjska operacija odstranjenja žučne vrećice izvedena je 1987. godine, a prva operacija odstranjenja dijela debelog crijeva učinjena je 1990. godine. Ubrzo nakon prve laparoskopjske holecistektomije taj je način operiranja tijekom nekoliko sljedećih godina općenito prihvaćen i od strane kirurga i pacijenata te je postao zlatnim standardom. Kod drugih laparoskopjskih operacija u abdomenu, a naročito malignoma, put prihvaćanja takvih operacija bio je znatno duži. U svijetu su laparoskopjske operacije u vrlo visokom postotku prihvaćene u privatnom sektoru od samih početaka, dok su sveučilišne bolnice tu zaostajale i vrlo postepeno uvodile i prihvaćale minimalnu invazivnu kirurgiju. Posljednjih godina postoji trend povećanja udjela laparoskopjskih operacija nasuprot klasičnom operiranju u zapadnoj Europi i Americi dok je u istočnoj Europi taj postotak još uvijek malen. Smatram da bi i u hrvatskim bolnicama neke od laparoskopjskih operacija trebalo češće izvoditi, posebice operacije debelog crijeva i rektuma.

Zašto laparoskopjski operirati kolorektalni karcinom?

Prof. dr. sc. Igor Stipančić, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

Radikalna kirurška resekcija je temelj liječenja kolorektalnog karcinoma. Nedvojbeno je da je laparoskopjski način operiranja praćen brojnim prednostima u odnosu na „klasični“ otvoreni kirurški postupak. Manja postoperacijska bol, brža mobilizacija bolesnika, kraći boravak u bolnici, brži povratak svakodnevnim aktivnostima te u konačnici i bolji estetski učinak dobro su poznate prednosti laparoskopjskih operacija. Prve laparoskopjske resekcije kolona načinjene su prije više od 25 god. Brojni su radovi pokazali prednosti laparoskopjskih resekcija kolona i rektuma u neposrednom postoperacijskom tijeku. Manje krvarenje i gubitak krvi tijekom operacije, brža uspostava crijevne peristaltike, brži oporavak i ranija mobilizacija bolesnika, kraći boravak u bolnici su prednosti koje prate laparoskopjske resekcije kolona i rektuma. Štoviše, navodi se i niži postoperacijski morbiditet i mortalitet nakon laparoskopjskih resekcija. U početku izvođenja laparoskopjskih resekcija kolona zbog karcinoma postojala je sumnja u onkološki ishod laparoskopjskih resekcija. Dvojba može li se laparoskopjskom tehnikom odstraniti dovoljan broj limfnih čvorova te pojava metastaza na mjestu uvođenja laparoskopjskih troakara su utjecale na osporavanje i slabo prihvaćanje laparoskopjskih resekcija u kolorektalnom karcinomu. Randomizirane prospektivne studije su nedvojbeno pokazale da je onkološki ishod laparoskopjskih i otvorenih operacija isti i to ne samo za karcinom kolona već i za karcinom rektuma, koji je tehnički još zahtjevniji za operiranje laparoskopjskom tehnikom. U mnogim svjetskim centrima laparoskopjske resekcije u liječenju kolorektalnog karcinoma su standard te se tom tehnikom operira preko 80% bolesnika. Procjenjuje se da se u SAD oko 50% bolesnika s kolorektalnim karcinomom operira laparoskopjskim načinom. Nažalost, za Republiku Hrvatsku nemamo pouzdanih podataka, ali prema osobnim kontaktima (autora ovog sažetka) čini se da se manje od 15% bolesnika s kolorektalnim karcinomom operira laparoskopjskim putem. Više je razloga zbog čega je taj broj tako skromna. Čini se da razlog nije u karakteristikama tumorske bolesti (veličine tumora ili stadija uznapredovale maligne bolesti...) već znanju i prihvaćanju kirurga. Poznato je da je ovakav način operiranja izrazito tehnički zahtjevan i da te operacije traju dulje. Isto tako za njihovo izvođenje je potrebna duga „krivulja učenja“ kao i „skupa“ oprema. Međutim, nedostatak dovoljnog znanja naših liječnika o kratkoročnim i

dugoročnim ishodima laparoskopskih resekcija je isto bitan čimbenik zašto laparoskopske operacije nisu više prihvaćene kao standard kirurškog liječenja kolorektalnog karcinoma kod nas. U izlaganju će biti predstavljen pregled kratkoročnih i dugoročnih rezultata usporedbe laparoskopskih i otvorenih resekcija zbog kolorektalnog karcinoma temeljen na znanstvenim spoznajama.

Važnost edukacije u laparoskopskoj kolorektalnoj kirurgiji – razvoj međunarodnog trening centra u Rijeci

Doc. dr. sc. Marko Zelić, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci i KBC Rijeka, Rijeka

Danas su minimalno invazivne operacije svakodnevnica u kirurškoj praksi. Laparoskopski pristup je uveden kako bi se smanjila postoperacijska bol i ubrao oporavak funkcije probavnog sustava koje su uz raniju mobilizaciju bolesnika prednosti što omogućuju bolesnicima raniji oporavak. Bolja preglednost, unaprijeđeni instrumenti te rad putem kamere koji omogućuje snimanje svih operacija samo su neke prednosti i za kirurga. Zbog poboljšanih ishoda u posljednja dva desetljeća laparoskopska kirurgija je usvojena od različitih kirurških subspecijalizacija. Međutim, dvodimenzionalna slika, poteškoće u rukovanju instrumentima (potrebne su nove koordinacije vještina), nedostatak taktilne percepcije i ograničenog radnog prostora su čimbenici koji ovaj pristup čine zahtjevnijim od klasičnog pristupa. Sve ovo čini da gotovo četvrt stoljeća nakon uvođenja ovih operacija još uvijek mali broj abdominalnih kirurga izvodi kompleksnije operacije. Osnovno pitanje je na koji način provesti edukaciju kirurga bez ugrožavanja bolesnika tijekom učenja. Edukacije koje se izvode na životinjskim modelima, kao i noviji simulatori nude mogućnost dobivanja znanja, ali ne mogu zamijeniti edukaciju u operacijskoj dvorani. Strukturirani trening koji se sastoji od podjele kompleksnih postupaka na segmente jednostavnijih zadataka, koji se izvode pod nadzorom mentora, jedno su od rješenja. Na taj način u svakom trenutku operacije bolesnik ima najbolju moguću skrb bez rizika za nastanak komplikacija koje mogu biti prisutne za vrijeme učenja. Svaki postupak u kolorektalnoj, ali i abdominalnoj kirurgiji Zavoda za digestivnu kirurgiju podijeljen je na segmente u ovisnosti o kompleksnosti pojedinih dijelova postupka, a ujedno je i prilagođen stupnju educiranosti svakog liječnika. Pri tome se educiraju sljedeće generacije kirurga uz obveznu kontrolu mentora koji je garancija pozitivnog ishoda liječenja. Od 2006. godine na Zavodu za digestivnu kirurgiju izvodi se edukacija iz područja napredne laparoskopske kolorektalne kirurgije. Ukupno je ovu edukaciju prošlo preko 300 kirurga iz dvadesetak zemalja. Zavod za digestivnu kirurgiju KBC Rijeka proglašen je i edukacijskim centrom od Hrvatskog društva za endoskopsku kirurgiju.

Novе tehnologije i razvoj kolorektalne kirurgije u budućnosti

Doc. dr. sc. Bojan Krebs, KBC Maribor, Maribor, Slovenija

U posljednjih nekoliko desetljeća doktrina liječenja kolorektalnog karcinoma značajno se promijenila. U sedamdesetim godinama je rak debeloga crijeva, a osobito rektuma bio izraziti kirurški problem. Danas znamo da se najbolji rezultati postižu pomoću multidisciplinskog pristupa i da prije svega kod raka rektuma, a i debeloga crijeva, vrlo važnu ulogu ima neoadjuvantna i adjuvantna onkološka terapija. S kirurške strane u to vrijeme došlo je i do važnog uvođenja nove kirurške tehnike kod operacije raka rektuma. Uvođenje totalne mezorektalne ekscizije je jedinstveni primjer kako se može adaptacijom i modifikacijom kirurške tehnike značajno utjecati na prognozu i ishod bolesti. Uz uvođenje laparoskopije u abdominalnu kirurgiju dobili smo zanimljivu minimalno invazivnu tehniku, koja je u početku bila rezervirana samo za manje zahvate i operacije,

posebno žučnog mjehura. Uskoro, tehnika se proširila i na druge indikacije uključujući benigne, a zatim i maligne bolesti debeloga crijeva. Vrlo brzo su velika istraživanja uspjela dokazati da tehnika laparoskopskih operacija debeloga crijeva kod raka nije ništa lošija od otvorenog pristupa, a uz to ima i cijeli niz prednosti koje su rezultat minimalno invazivne tehnike: manja bol, kraća hospitalizacija i bolji kozmetički učinak. U slučaju raka rektuma bilo je potrebno malo više vremena, ali i tu danas na temelju dokaza možemo tvrditi kako je laparoskopska kirurgija u rukama iskusnog kirurga ekvivalentna konvencionalnoj kirurgiji. Razvoj laparoskopije i minimalno invazivne kirurgije u posljednje vrijeme donosi nove tehnike za koje se razvijaju i novi instrumenti, sve u cilju poboljšanja rezultata. Tako govorimo o SILS (*single incision laparoscopic surgery*), NOTES (*natural orifice transluminal endoscopic surgery*), TAMIS (*transanal minimally invasive surgery*), TaTME (*transanal total mesorectal excision*) i ostalih. U najnovijem razdoblju u području kolorektalne kirurgije je sve popularnija i robotska kirurgija. Unatoč visokoj cijeni i dugoj krivulji učenja robotske se operacije čine uglavnom kod raka rektuma, gdje se operira u malom prostoru, u blizini važnih struktura i gdje je potrebna velika preciznost. Kako dalje? Kolorektalna kirurgija je u u zadnjih 35 godina od uvođenja totalne mezorektalne ekscizije do danas napravila znatan skok u kvaliteti i teško je zamisliti kako će biti u sljedećih 35 godina. Možemo li preživljavanje raka debelog crijeva još poboljšati novijim i modernijim kirurškim tehnikama? Samo kirurškom tehnikom vjerojatno vrlo teško. Vjerojatnije je da će poboljšanje prognoze doći kao rezultat multidisciplinskog pristupa, koji uključuje bržu i bolju dijagnostiku, dobru preoperacijsku procjenu tumora, pravovremenu i modernu preoperacijsku onkološku terapiju, odličnu kiruršku tehniku, dobru rehabilitaciju i vrhunsku postoperacijsku onkološku terapiju.

Utjecaj rane enteralne prehrane i prokinetičkih lijekova na motilitet gornjeg dijela probavne cijevi i žučnog mjehura

Prof. dr. sc. Alan Šustić, Fakultet zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci i KBC Rijeka, Rijeka

Dismotilitet i usporeno pražnjenje gastroduodenalnog segmenta probavne cijevi prisutni su od 30% do čak 80% životno ugroženih bolesnika (poslijeoperacijski) liječenih u jedinici intenzivnog liječenja i najčešći su i najvažniji uzrok neadekvatne ili odgođene poslijeoperacijske nutritivne potpore ovih bolesnika. S druge strane hipomotilitet žučnog mjehura s posljedičnom bilijarnom stazom odgovoran je za nekoliko, ne čestih, ali izrazito opasnih poslijeoperacijskih komplikacija kao što su npr. akutni (akalkulozni) kolecistitis ili idiopatski pankreatitis. Rana enteralna prehrana, osim poznatih prednosti u prevenciji crijevne translokacije bakterija i redukciji infektivnih komplikacija i uopće pozitivnog ukupnog ishoda liječenja, djeluje i kao prokinetičko sredstvo, odnosno sama po sebi ubrzava postoperacijski oporavak dinamičke funkcije gastrointestinalnog trakta. U prevenciji potencijalnog hipo(dis-)motiliteta želuca i dvanaestopalačnog crijeva, ali ipak ponajprije u liječenju već postojeće poslijeoperacijske gastropareze i/ili hipokinezije žučnog mjehura koriste se prokinetički lijekovi, a najpoznatiji i u rutinskoj primjeni u intenzivnoj medicini daleko najčešći su metoklopramid i eritromicin. U predavanju autor prikazuje novija etiopatofiziološka razmišljanja o razvoju i kliničke smjernice u definiranju poslijeoperacijske gastroduodenalne disfunkcije i akutne ozljede gastrointestinalnog trakta (engl. *acute gastrointestinal injury* - AGI) te ulogu prokinetičkih lijekova i rane enteralne prehrane u liječenju ove poslijeoperacijske komplikacije u životno ugroženih bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja.

Uloga radioterapije u liječenju kolorektalnog karcinoma

Doc. dr. sc. Ingrid Belac-Lovasić i dr. sc. Arnela Redžović, KBC Rijeka, Rijeka

Zračenje ili radioterapija (RT) je uz kirurgiju i sistemsku antitumorsku terapiju jedan od tri glavna načina liječenja malignih bolesti. Radikalnom RT-om mogu se liječiti lokalizirani tumori. Adjuvantnu RT provodi se nakon radikalnog kirurškog zahvata, kada predmnijevamo da više nema makroskopski vidljivog tumora, a želimo eradicirati (sub) mikroskopske rezidue tumora i tako smanjiti vjerojatnost ili odgoditi vrijeme lokoregionalnog povrata bolesti. Preoperativna/neoadjuvantna RT smanjuje veličinu tumora i tako može dovesti do operabilnosti tumora ili omogućiti manje agresivan oblik kirurškog liječenja. Pojam konkomitantne (simultane/združene) RT-e označava primjenu RT-e s drugim sistemskim oblicima liječenja (radiokemoterapija). Palijativna RT ima za cilj produženje života pacijenta i poboljšanje kvalitete života ublažavanjem simptoma maligne bolesti (smanjenje bola, prevencija fraktura itd.). Postoje dva načina liječenja zračenjem izvana i iznutra (brahiterapija). Brahiterapija je oblik RT-a pri kojem se radioaktivni izvor postavlja vrlo blizu tumorskog tkiva ili u neposredan kontakt (unutar) s ciljnim tkivom. Dvodimenzionalna ili konvencionalna radioterapija (2DRT) provodi se danas najčešće s palijativnom namjerom, a trodimenzionalna konformalna RT (3DCRT) ima složeniju i precizniju primjenu s ciljem izlječenja. Današnji stavovi liječenja karcinoma završnog dijela debelog crijeva podupiru odluke multidisciplinskog tima te primjenu neoadjuvantne kemoradioterapije kod bolesnika sa stadijem II i III bolesti. Cilj je izbjeći abdominoperinealnu resekciju rektuma, postavljanje stome te poboljšati kvalitetu života. Osobito su se pokazali dobri rezultati ovakvog liječenja kod bolesnika s niskim tumorima odnosno donje trećine završnog dijela debelog crijeva gdje se nerijetko opisuje patološki potpuni odgovor (nestanak tumora). Takvi se bolesnici prate prema točno definiranim smjernicama (transrektalnim ultrazvukom, tumorskim biljezima) i u kratkim vremenskim intervalima (tri mjeseca). Opisani su i dobri rezultati u strogo odabranim skupinama bolesnika koji su tretirani brahiterapijom u radikalne svrhe i u centrima izvrsnosti kod kojih je takva primjena rutinska. Koristimo 3DCRT planiranje zračenja s ciljem usmjeravanja propisane doze na ciljni volumen i minimaliziranja doze zračenja koju dobiva okolno zdravo tkivo. 3D konformalnim RT-om postiže se bolja lokalna kontrola bolesti. Doze vanjskog zračenja iznose 50,4-54Gy/27-28 frakcija. Ako se na multidisciplinarnom timu procjeni da se radi o inoperabilnom tumorskom procesu s infiltracijom okolnih struktura zdjelice (uglavnom mokraćni mjehur, prostata, maternica) ili o krvarećim, bolnim neoplazmama primjenimo palijativnu RT u dozi od 30Gy/10 frakcija. Glavna akutna nuspojava zračenja zdjelice jesu proljevaste stolice koje smanjujemo ili liječimo dijetetskim mjerama i prema potrebi antidiaroičima, hidracijom. Nuspojave zračenja najčešće su niskog stupnja I ili II (do 4 proljevaste stolice na dan).

Kemoterapija kolorektalnog karcinoma / Neoadjuvantna i adjuvantna terapija kolorektalnog karcinoma

Prof. dr. sc. Borislav Belev, KBC Zagreb, Zagreb

Kemoterapija ostaje temeljni oblik onkološkog liječenja za inoperabilnu metastatsku bolest. No isto tako, u određenom stadiju bolesti, kemoterapiju se preporuča primijeniti i u adjuvantnoj indikaciji (nakon provedenog kirurškog liječenja) ili pak prije odluke o operaciji (neoadjuvantno). Desetljećima je terapija 5-fluorouracilom (5-FU) bila jedina sa dokazanim učinkom. Dakako, radilo se o palijativnom liječenju, jer nije bilo moguće trajno izlječenje, već samo produljenje preživljenja ili razdoblja bez bolesti. Medijan preživljenja iznosio je 11,7 mjeseci u odnosu na 8 mjeseci u kontrolnoj skupini. Opcije sistemskog liječenja u daljnjem su se tijekom proširile uvođenjem novih citostatika, kao što

su oksaliplatinu, irinotekan i kapecitabin. Uz njih se obično primjenjuju i biološki lijekovi, poput anti-EGFR protutijela (cetuximab, panitumumab) te anti-VEGF protutijela (bevacizumab). Novo uvedene terapije unaprijedile su preživljenje na preko 24 mjeseca, te dođu u optimalnom slijedu i 30 mjeseci, što je doista značajan iskorak u korist oboljelih. Kemoterapija može imati i negativne učinke – osim "klasičnih" – mučnine, mijelosupresije, neuropatije – i one koji mogu stvoriti trajna oštećenja u jetri. To su primjerice, steatoza, fibroza i funkcionalno oštećenje jetre što treba uzeti u obzir kod planiranja trajanja sistemskog liječenja. Adjuvantna kemoterapija kolorektalnog karcinoma primjenjuje se kod postojanja sumnje na mikrometastatsku rezidualnu bolest te kako bi se time smanjio rizik povrata bolesti i poboljšalo preživljenje oboljelih. Više desetljeća, 5-fluorouracil (5-FU) bio je temelj adjuvantnog liječenja, no kasnije su se ispitivali i drugi citostatici, poput kapecitabina, oksaliplatine i irinotekana u toj indikaciji. Najveća studija koja je ispitivala uloga 5-FU u toj indikaciji, provedena je 1990.g. (Moertel i sur.) u kojoj je pokazano da se u medijanu praćenja od 3 godine primjenom 5-FU u usporedbi s levamisolom smanjuje rizik smrti za 33%, a relapsa za 41%. Najčešće primjenjivan protokol je tzv. "Mayo"-protokol, kod kojeg se tijekom 5 dana, svakih 4 tjedna, primjenjuje 5-FU uz leukovorin. Ovi su rezultati potvrđeni u velikoj QUASAR *Colorectal Cancer Group Study*. Kapecitabin se pokazao također jednako učinkovitim kao i 5-FU/FA protokol, a MOSAIC-studija je pokazala da dodatak oksaliplatine 5-FU-u povećava preživljenje bez progresije bolesti kod stadija bolesti Dukes C. Nedostatak ovog protokola je neurotoksičnost oksaliplatine pri čemu ostaje 1% trajne neuropatije gradusa 3. Zanimljivo je da irinotekan nije pokazao koristan učinak u adjuvantnoj primjeni, za razliku od metastatske indikacije. Što se tiče stadija B po Dukesu, premda su neki bolesnici uključeni u gore navedena ispitivanja, nije sasvim jasno imaju li svi korist od navedene terapije. Naime, u dvije metaanalize, pokazani su kontradiktorni podaci, a MOSAIC subanaliza za B-stadij pokazala je malu, ali statistički nesigificantnu korist. Čak ni biološka terapija nije pokazala prednost u adjuvantnom liječenju, tako da danas ostaje standard FOLFOX ili CAPOX-protokol za Dukes C adjuvantno kemoeterapijsko liječenje. Neoadjuvantna kemoterapija se obično odnosi na primjenu kemoterapije kod intencije kirurške resekcije jetrenih metastaza ("*liver-only-disease*"), a upravo je mogućnost kemoterapijskih dvojnih i trojnih terapija uz dodatak biološke terapije omogućila takav pristup. Razumije se, za to je potrebna odluka multidisciplinskog tima, kad se procijeni da je lezija u jetri "potencijalno operabilna". Danas je manje upitna izvedivost operacije, a puno je značajnije pitanje kliničke bobrobiti koja se može postići te stoga treba individualno procijeniti bolesnika – od općeg stanja, komorbiditeta, ciljeva liječenja (kurativno-palijativno), dobi pa sve do samog izbora bolesnika koji se danas sve više mora uvažavati.

3. Anesteziologija u Hrvatskoj

Organizatori i pokrovitelji:

1. Hrvatsko društvo za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje (HDAIL)
2. Hrvatsko društvo medicinskih sestara i tehničara anestezije, reanimacije i transfuzije
3. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske (AMZH) - pokroviteljstvo

Datum i mjesto održavanja: 19.-20. svibnja 2017., Zagreb

Predsjednik Hrvatske liječničke komore dr. sc. Trpimir Goluža i predsjednik Kolegija kirurških znanosti AMZH prof. dr. sc. Dubravko Habek pozdravili su skup na svečanom otvorenju.

Glavne teme Simpozija bile se:

- mehanička ventilacija pluća
- monitoringi
- slobodne teme.

Osim navedenih tema Simpozija predstavljene su smjernice za prije-anesteziju pripremu odraslih i djece koju su izradili članovi HDAIL-a i Hrvatske liječničke komore. Tijekom rada Simpozija održana je i Skupština HDAIL-a. Na prijedlog članstva podneseni su prijedlozi za osnutak sekcija pri HDAIL-u: Sekcija za ultrazvuk, Sekcija za transplantacijsku medicinu, Sekcija za reanimatologiju, Sekcija za regionalnu anesteziju. Imenovana je i radna skupina za izradu smjernica i radna skupina za strateška promišljanja u anestezijologiji. U radu Simpozija zapažene priloge ostvarile su Sekcija za pedijatrijsku anesteziju i Sekcija specijalizanata. U radu Simpozija su sudjelovali i studenti šeste godine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

U radu skupa bilo je 130 aktivnih sudionika. Tijekom skupa desetak izlagača ponudilo je svoju opremu i izložke na izložbenom prostoru. Hrvatska liječnička komora vrednovala je skup prema svojim svojim pravilima.

4. 26. međunarodni simpozij komparativne patologije „Ljudevit Jurak”

Pokrovitelji:

1. Europsko udruženje patologa
2. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske
3. Ministarstvo znanosti, obrazovanja i sporta
4. Grad Zagreb

Datum i mjesto održavanja: 2. lipnja 2017. godine, hotel Palace, Zagreb

Međunarodni simpozij komparativne patologije se tradicionalno bavi usporedbom patoloških stanja i tumora u ljudi i životinja i po tome je godinama jedinstven na ovim prostorima.



Glavna tema Simpozija bila je molekularna patologija solidnih tumora. Nakon otvaranja dr. George J. Netto (SAD) održao je predavanje o prijedlogu nove molekularne taksonomije karcinoma mokraćnog mjehura, a dr. Semir Vranić (BiH) je govorio o molekularnoj patologiji karcinoma dojke. U nastavku su vrlo zanimljiva predavanja o novitetima u molekularnoj patologiji kolorektalnog karcinoma, karcinoma pluća, mekotkivnih tumora te tumora nepoznatog primarnog sijela održali prof. Zoran Gatalica (SAD), prof. Sven Seiwerth (CRO) i dr. Andrew L. Folpe (SAD). Veterinarski patolozi profesor Fabio Del Piero (SAD) i docent Suzana Tkalčić (SAD) govorili su o molekularnoj dijagnostici solidnih tumora domaćih životinja i *One Health* medicini. Svi predavači su u svojim predavanjima prikazali i rijetke i neobične slučajeve iz svoje prakse nakon kojih su se razvile zanimljive rasprave.

Na kraju Simpozija su kolege iz molekularnih laboratorija u Zagrebu, Rijeci, Osijeku i Splitu održali kratka predavanja o mogućnostima molekularne patologije u Hrvatskoj pri čemu su prikazane jasne smjernice kako koristiti ovu dijagnostičku metodu u svakodnevnom radu.

Simpozij je ove godine ponovno obnovio i poster sekciju na kojoj su uglavnom domaći kolege prikazali vlastite interesantne slučajeve i istraživanja iz polja molekularne patologije.

Društveni dio Simpozija prošao je nakon zatvaranja Simpozija u ugodnom druženju domaćih i stranih patologa te specijalizirana patologije s pozvanim predavačima na simpozijskoj večeri.

Sve informacije o ovom i prošlim simpozijima kao i sažetci predavanja mogu se naći na službenoj internetskoj stranici Simpozija <http://jurak.mef.hr/>.

5. Česti simptomi - rijetke bolesti

Organizatori i pokrovitelji:

1. Hrvatski liječnički zbor (HLZ)
2. Sanofi Aventis Croatia
3. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske - pokrovitelj

Datum i mjesto održavanja: 13. lipnja 2017., Hrvatski liječnički zbor, Zagreb

Program simpozija uz moderiranje prof. dr. sc. Kristine Potočki, sastojao se od nekoliko "rijetkih bolesti" i to Gaucherova bolest o čijim je simptomima, dijagnostici i terapijskim mogućnostima govorila doc. dr. sc. Nadira Duraković. O Pompeovoj bolesti, simptomima, dijagnostičkim i terapijskim mogućnostima govorila je prof. dr. sc. Ervina Bilić. O Fabryjevoj bolesti, njenim simptomima, dijagnostici i terapiji je govorio doc. dr. sc. Ivan Pećin.

Završnu riječ o ovim bolestima, dijagnostičkim mogućnostima, a danas i izvrsnim terapijskim mogućnostima, prikazala je prof. dr. sc. Kristina Potočki.

Simpozij je održan u HLZ pod pokroviteljstvom AMZH. Bio je vrlo dobro posjećen i bodovan prema pravilima Hrvatske liječničke komore.

6. Hormones and Cytokines in Inflammation and Pregnancy

Organizatori:

1. Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti Zavod za biomedicinske znanosti u Rijeci
2. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske – Podružnica Rijeka
3. Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
4. Klinički bolnički centar Rijeka
5. Hrvatski liječnički zbor – Podružnica Rijeka

Znanstveni odbor i Organizacijski odbor: Daniel Rukavina, predsjednik, Julia Szekeres Bartho, Herman Haller, Gordan Gulan, Marin Dominović

Datum i mjesto održavanja: 12. rujna 2017., Rijeka

Predavači i sažeci predavanja:

The long Pentraxin PTX3 in the regulation of inflammation

Barbara Bottazzi¹, Kenji Daigo¹, Marina Sironi¹, Andrea Doni¹, Roberto Leone¹, Antonio Inforzato^{1,2}, Alberto Mantovani^{1,3}.

¹ *Humanitas Clinical and Research Institute, Rozzano, Milan, Italy*

² *Department of Medical Biotechnologies and Translational Medicine, University of Milan, Milan, Italy*

³ *Humanitas University, Rozzano, Milan, Italy*

Pentraxins are essential molecules of the innate immunity. CRP is the prototype of the short pentraxin family and a main acute phase protein in humans. Long pentraxin 3 (PTX3) is a distant relative of CRP identified in the early 80'. Differently to CRP, produced systemically by the liver in response to IL-6, PTX3 is locally and rapidly produced by different cell types, most efficiently by phagocytes (macrophages; myeloid dendritic cells and neutrophils), in response to inflammatory signals and Toll-like receptor engagement. In addition lymphatic endothelial cells are new unexpected cellular sources of PTX3. Homology to CRP resides in the C-terminal pentraxin-like domain, while the long N-terminal domain present in PTX3 is unrelated to other known proteins. The secreted protein is made by eight identical disulphide bond-linked protomers, each containing a single N-glycosylation site fully occupied by complex type sialylated oligosaccharides that have been involved in a number of biological functions. PTX3 has emerged as an essential component of the humoral arm of innate immunity, acting as a functional ancestor of antibodies: it interacts with selected microbial molecules; it has opsonic activity via Fcγ receptors; it activates and regulates the Complement cascade by interacting with C1q, Factor H and ficolins; it regulates inflammation by interacting with Complement and P selectin via its glycosidic moiety. In keeping with its regulatory role on inflammation, it emerged that PTX3 can limit cancer-related inflammation acting as an oncosuppressor. PTX3 has an essential role in resistance against selected pathogens such as *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus fumigatus*, uropathogenic *E.coli*, cytomegalovirus and selected strains of influenza virus. Preliminary data on a new antimicrobial mechanism will be discussed. Correlative genetic evidence is consistent with the view that PTX3, highly conserved between mouse and man, plays an essential role in resistance against selected microbes in humans. PTX3 is now a candidate new diagnostic for inflammatory conditions, better related to outcome than CRP. In summary, PTX3 is a fluid phase pattern recognition molecule which has served as a paradigm for humoral innate immunity, linking cellular and humoral effectors and having a regulatory function on inflammation.

The role of pro-inflammatory cytokines in progression of Diabetes Mellitus type 2 caused by viral infections in obesity

Marko Šestan¹, Sonja Valentić¹, Inga Kavazović¹, Đurđica Cekinović², Tamara Turk Wensveen³, Ilija Brizić¹, Stipan Jonjić¹, Felix M. Wensveen¹ and Bojan Polić¹

¹ *Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, University of Rijeka, Rijeka, Croatia*

² *Department of Infectiology, Clinical Hospital Center Rijeka, Rijeka, Croatia*

³ *Department of Endocrinology, Clinical Hospital Center Rijeka, Rijeka, Croatia*

Diabetes Mellitus type 2 (DM2) is a chronic progressive metabolic disease mostly associated with obesity. It is characterized by high blood glucose levels, insulin resistance (IR) and systemic chronic low-grade inflammation. Accumulation of fat causes metabolic disbalance in tissues and systemic low-grade inflammation which both lead to the gradual development of IR, glucose intolerance (GI) and DM2. However, it has been clinically observed that after a pretty stable prediabetic phase, DM2 develop often very rapidly and stays rather permanent despite of relatively high insulin levels. What is the trigger and mechanism of such an aggravation is still unknown.

Since obese people are often exposed to various infections which drive a strong systemic inflammatory response, we asked whether they are cause of the fast progression to DM2. First, we established a small prospective clinical study where we measured parameters important for glucose homeostasis in obese and non-obese patients exposed to acute viral respiratory infections. We found that the acute infections transiently increase fasting insulin levels in both, normal (BMI < 25) and overweight (BMI > 25) patients, where in latter this was more pronounced. Furthermore, we noticed that three months after the infection systemic IR was decreased in normal weight patients, while in overweight group it remained rather high.

To elaborate these findings in more detail we used diet induced obesity (DIO) mouse model which was exposed to mouse cytomegalovirus (MCMV) as a model for a common human infection. We infected mice 6 weeks upon start of high fat diet (HFD) when mice are exposed to certain metabolic disbalance, but still do not develop GI and IR. Infection induced strong IR 7 days after the infection of HFD and normal chow diet (NCD) mice. However, in contrast to the HFD group, GI was not observed in NCD mice. IR and GI remained high in HFD mice also 3 weeks after infection. To assess how MCMV infection causes increased IR we tested whether some of virally induced cytokines (IFN α/β , TNF α , IL-1 β , IFN γ) are involved. We identified IFN γ as the major aggravating factor of IR. Furthermore, by conditional ablation of IFN γ R1 in tissues important for glucose homeostasis we identified skeletal muscle cells as main target of IFN γ , while hepatocytes and adipocytes were not involved. Next, we found that IFN γ specifically downregulates expression of insulin receptor on muscle cells, but not on hepatocytes. The outcome of this mechanism is muscle specific IR which in turn causes prevention of muscle glucose uptake and increased insulin production by β -cells to compensate hyperglycemia. While in normal weight mice (and humans) it causes a transient effect, in obese subjects it results in permanent aggravation of glucose homeostasis.

Inflammation mediated by heat shock proteins

Gordana Laškari^{1,2}, Tamara Gulić¹ and Daniel Rukavina²

¹*Department of Physiology and Immunology, Medical Faculty University of Rijeka,*

²*Specialized Hospital "Thalassotherapia-Opatija", Opatija, Croatia*

Heat shock proteins (hsps) are evolutionary highly conserved proteins which are expressed in various subcellular localizations, indicating their high biological significance. All of them are strongly cytoprotective for the host cell due to their chaperone functions. Hsps maintain "client" protein folding, translocation or degradation mediating in a signal transduction and cell survival, regardless of their structural differences and family affiliation due to the molecular mass (HSP 100, HSP 90, HSP 70, HSP 60 or small HSPs). In addition to temperature shock, hsps are induced in different human tissues after the "physiological" stress such as the influence of growth factors and hormones, cell and tissue differentiation, including mild pro-inflammatory events during tissue remodeling at the normal maternal-embryonal interface. Constitutive HSC70 and inducible HSP70 forms were detected in decidua basalis of

normal early pregnancy, blighted ovum and missed abortion. They were always higher when compared to term placenta. Glycoprotein 96 was the lowest in decidua of missed abortion when compared to normal early pregnancy and term placenta. Pathological conditions, such as infection, tumorigenesis, various radiations and cytotoxic agents (chemotherapy), nutritional and oxidative stress, ischemia and autoimmune processes significantly enhance expression and secretion of hsps from damaged viable and necrotic, but not apoptotic cells. The extracellular hsp/peptide complexes emerged as “danger” signals which might elicit strong innate and acquired immune response on unconventional manner. Members of HSP70, HSP90 and Hsp27 bind to pattern recognition receptors including CD91 and Toll-like receptor-4 (TLR-4), expressed on antigen presenting dendritic cells and macrophages. In decidua of missed abortion labeling intensity of CD91 and TLR4 was lower than in decidua of normal pregnancy, blighted ovum and term placenta, suggesting less efficient gp96/peptide internalization. Internalized hsp-chaperoned peptides are presented in the context of MHC class I molecules (cross presentation) and MHC class II molecules to CD8+ or CD4+ T cells, respectively. Thus the expansion of cytotoxic hsp specific T cell clones was found in atherosclerotic plaque, autoimmune Behcet disease, infections and tumors mediating tissue damage. Large hsps might act as highly effective cancer vaccines when associated with cancer antigens. The internalization of hsp/peptide complexes in antigen presenting cells engage highly conserved pro-inflammatory and anti-apoptotic NF-kappa B signaling pathway with specific pattern of cytokine and chemokine secretion, and co-stimulatory or differentiation marker expression. However, the gp96, HSP90, HSP70 and Hsp27 act differentially, and each induces some, but not all molecules. Recently was shown that hsps/peptide complexes could also induce tolerogenic/regulatory effects depending on inflammation status of the surrounding tissues and probably concentration of hsp/peptide complexes. Thus the immune responses mediated by hsp/peptide complexes are not unique, particularly in antigen processing, and presentation, in maturation program of antigen presenting cells and immune orientation.

Acknowledgment: Financially supported by grant from University of Rijeka (no. 13.06.1.1.06.) to professor Daniel Rukavina

M2-like Tumor-associated macrophages express Molecule 1, a new marker for macrophage polarization affecting monocytes motility

Gulic T^{1,4}, Laface I¹, Inforzato A^{1,2}, Oliveira MJ³, Sironi M¹, Leone R¹, Doni A¹, Bottazzi B¹, Allavena P¹, Rukavina D⁴, Mantovani A^{1,5}.

¹ *Humanitas Clinical and Research Institute, Rozzano, Milan, Italy*

² *Department of Medical Biotechnologies and Translational Medicine, University of Milan, Milan, Italy*

³ *i3S- Institute of Innovation and Research, University of Porto, Porto, Portugal.*

⁴ *Department of Physiology and Immunology, Medical Faculty, University of Rijeka, Croatia*

⁵ *Humanitas University, Rozzano, Milan, Italy*

Tumor-associated macrophages (TAMs) are key orchestrators of the tumor microenvironment directly affecting many biological activities such as neoplastic cell growth, neoangiogenesis, and extracellular matrix remodelling in order to promote tumor growth. Levels of TAMs often correlated with bad prognosis and more recent studies have also highlighted a link between their abundance and the process of metastasis. Recently, it was shown by gene profiling that human Molecule 1 (Mol-1) is selectively expressed by M2 macrophages and by tumor-associated M2-like macrophages. This observation suggests that Mol-1 could represent a

novel marker of macrophage polarization and could exert functional properties in tumor progression.

We focus our attention on the characterization of reagents to study Mol-1 biology. After immunization with the Mol-1, we selected a monoclonal antibody recognizing specifically human Mol-1. The antibody was used to purify by immunoaffinity chromatography recombinant human Mol-1 produced by transfected CHO cells. Initial efforts were aimed at defining the conditions ensuring protein stability over the time. Given that the alternative phenotype can be induced in macrophages by different stimuli, Mol-1 expression was validated upon several anti-inflammatory treatments. The anti human-Mol-1 mAb (IgG1) was then used in to detect the endogenous expression of Mol-1 in sections of paraffin embedded tumor tissues (lung, breast, colon and pancreatic cancer) as well as in normal tissue samples (liver, skin and decidua of first trimester). The expression was also confirmed by in situ hybridization. In the same specimens, Mol-1 expression was evaluated in tumour associated macrophages (TAMs) by double staining using the anti Mol-1 mAb and some of macrophages markers such as an anti-CD68 or CD206 or CD163 antibodies, respectively. In addition, the biological activity of purified rh Mol-1 was tested in migration and invasion assays with monocytes and cancer cells, using boyden chamber or transwells respectively.

Mol-1 was induced by M-CSF, IL-4, and IL-10 underlying the down-regulatory effect of proinflammatory stimuli (INF- γ). mRNA and protein analysis clearly demonstrated that it is specifically associated with the M2 polarization status of macrophages. This study indicates anheterogeneous pattern of Mol-1 expression in the tumor tissues. Mostly Mol-1 is found in tumor cells, a subset of stromal cells, fibroblasts and in tumor-associated macrophages. Interestingly, in the double-stained specimens, most CD68 or CD206 or CD163 positive macrophages were found to express Mol-1. Mol-1 can affect the motility of a different human cancer cell line, as well as migration of human monocytes and neutrophils, suggesting that it can promote monocyte/macrophage and neutrophils recruitment into tissues.

The observation that human Mol-1 is selectively expressed by M2 macrophages and TAMs suggest that could represent a novel marker of macrophage polarization. In addition, modulating monocyte migration, Mol-1 might promote and/or sustain a permissive microenvironment for cancer cell invasion and metastasis. Definitely, further efforts are required to evaluate the prognostic/diagnostic potency of this protein as a M2 marker.

Extracellular vesicles as means for communication between the mother and the embryo

Julia Szekeres-Bartho

Department of Medical Biology, Medical School, Pecs University, Pecs, Hungary

Extracellular vesicles (EVs) are phospholipid bilayer enclosed particles which are constitutively produced by both eukaryotic and prokaryotic cells. On the basis of their specific exofacial and intravesicular molecular pattern (DNA, RNA, protein), EVs play important role in intercellular communication, both in physiological and pathological processes. Although all cell types can produce any subpopulations of EVs, the different vesicles are induced by various stimuli.

Here we show that embryos produce extracellular vesicles. These can be demonstrated at the feto-maternal interface at day 5 murine pregnancy, as well as in the day 5 culture medium of embryos. Among others, embryo derived EVs contain PIBF, which affects the functioning of the maternal immune system both in vitro and in vivo.

In attempt to increase the chances of pregnancy in infertile women, many in vitro fertilization (IVF) centres transfer more than one embryos. This in turn also increases the hazard of twin

pregnancies. Multiple pregnancies are among the most common causes of preterm birth, along with the increased risk for prematurity. Therefore, it would be of importance to select the embryo that is most likely to implant and to transfer that particular embryo only. This requires improved methods to identify the embryo that is most likely to implant.

We have developed such a test, based on determination of the DNA (PI+) containing extracellular vesicle (EV) count in day 5 embryo culture media. Ninety seven infertile women undergoing IVF were included in the study. More than 1 embryos were transferred to most patients. In 67 women, the transfer resulted in clinical pregnancy, whereas in 30 women the embryos failed to implant. In the 112 culture media of embryos from the “clinical pregnancy” group, the number of PI+ EVs was significantly lower than in those of 49 embryos, from the “implantation failure” group.

In 20 women, transfer of a single embryo resulted in a singleton pregnancy, or, transfer of two embryos in twin pregnancy. The culture media of 19 out of the 20 “confirmed competent” embryos contained a lower than the cut off level PI+EVs.

We conclude that the competent embryo can indeed be identified by low PI+EV counts, and based on this, we developed a non-invasive, simple, inexpensive, and quick test, which identifies the embryos that are most likely to implant in a receptive endometrium, with 0.796 sensitivity and 0.935 specificity.

T cells: Foes and friends for pregnancy

Marie-Pierre Piccinni

*Department of Experimental and Clinical Medicine and DENOTHE Excellence Center,
University of Florence, Florence, Italy*

Trophoblast HLA-C antigens from paternal origins, which liken the trophoblast to a semiallograft, could be presented by the maternal APCs to the specific maternal CD4+ T helper cells, which could release various cytokines in response to these alloantigens. On the basis of the cytokines produced, these cells can be classified in Th1, Th2 and Th17 cells. Th2 cells together with regulatory CD4+ T cells, known to be involved in allograft tolerance, could be responsible, at least in part, for the success of pregnancy. Apparently, Th1 and Th17 cells, known to be responsible for acute allograft rejection, could be involved in miscarriage. However, Th17 cells are plastic. A part of human IL-17A-producing cells were found to also produce IFN- γ (they are named Th17/Th1) and Th17/Th1 exhibit plasticity towards Th1 cells in response to IL-12 or the prolonged exposure to IL-23. Nevertheless, the association of IL-17 and IL-4 production by CD4+ T helper cells (Th17/Th2 cells) has also been observed in particular in allergic disorders. An associated spontaneous production of both IL-17A, IL-17F and IL-4 is found in fresh decidua CD4+ T cells in successful pregnancy. A prevalence of Th17/Th2 cells (producing IL-17A, IL-17F, IL-22 and IL-4) is present in the decidua of successful pregnancy but the exclusive presence of Th17 (producing IL-17A, IL-17F, IL-22) and Th17/Th1 (producing IL-17A, IL-17F, IL-22 and IFN- γ) cells is present in the decidua of unexplained recurrent abortion. More importantly, Th17/Th2 cells are exclusively present at embryo implantation site, whereas Th17, Th17/Th1 and Th1 cells are exclusively present away from implantation site. Therefore, no pathogenic role of decidual Th17 cells on pregnancy, but rather a beneficial role when these cells also produce IL-4 (Th17/Th2 cells). HLA-G5 could be the factor of the uterine microenvironment responsible for the development of Th17/Th2 cells, which seem to be crucial for the successful embryo implantation.

Autoimmune disorders are characterized by tissue damage, caused by self-reactivity of different effectors mechanisms of the immune system, namely antibodies and T cells. Their

occurrence may be associated with genetic and/or environmental predisposition and to some extent, have implications for fertility and obstetrics.

Th17- and Th1-type cells are aggressive and pathogenic in many autoimmune disorders and inflammatory diseases. The immunology of pregnancy underlies the role of Th2-type cytokines to maintain the tolerance of the mother towards the fetal semi-allograft. Thus, in pregnancy Th2, Th17/Th2 and Treg cells accumulate in the decidua but may also be present in the mother's circulation and can regulate autoimmune responses influencing the progression of autoimmune and inflammatory diseases, are thus capable of regulating coincidental autoimmune responses to remission or worsening of the related Th1-/Th17- or Th2- autoimmune diseases, respectively. The postpartum exacerbation of some Th1/Th17 autoimmune disorders may reflect an imbalance in Th2- type cells and T reg cells, which is caused by the rapid fall in the numbers of these cells after delivery.

Pregnancy is able to influence the onset and progression of autoimmune and inflammatory diseases by influencing the T cell cytokine-mediated responses during the gestation period and the post-partum period.

Pregnancy is able to influence the onset and progression of autoimmune and inflammatory diseases by influencing the T cell cytokine-mediated responses during the gestation period and the post-partum period.

The Role of Progesterone in Orchestrating Embryo-Uterine Interactions

Biserka Mulac Jeričević

Department of Physiology and Immunology, Medical Faculty, University of Rijeka, Rijeka Croatia

Infertility affects millions of women worldwide. A successful pregnancy requires a healthy uterus that is ready to receive and support an implanting embryo. Implantation site formation is an essential process during the establishment of pregnancy in mammals. It is initiated with the attachment of the blastocyst to a receptive uterine epithelium followed by its invasion into the stromal tissue. The uterus is dependent on the secretions of the ovarian hormones estrogen (E) and progesterone (P) which mediate their biological functions via their cognate receptors, the estrogen and progesterone receptors (ER and PR). In human, rodents and many other species, PR is present in two isoforms, PR-A and PR-B. These isoforms exhibit tissue-specific transcriptional activity. The transcriptional activity of PRs leads to the synthesis of cytokines, growth factors, lipid mediators, and genes that control the dynamics of uterine transition to a receptive state and the establishment of pregnancy. The progesterone receptor not only functions using classical nuclear receptor signaling, but also participates in non-genomic signaling at the cellular membrane. The complexity of P signaling is further enhanced by post-translational transcriptional regulation via kinases and transcription co-regulators. The window of uterine receptivity corresponds to the P-mediated downregulation of estrogen receptor (ER) activity in the uterine luminal epithelium (LE). Suppression of ER-mediated proliferative activity by PR is mandatory for implantation and the establishment of pregnancy. Genetically modified mouse models with total or conditional gene knockout mutations have become powerful tools for determining the functional roles of molecular factors involved in various aspects of implantation biology. These studies have uncovered molecular cues, which are produced under the influence E and P *via* paracrine exchange between the epithelial and stromal compartments of the uterus during peri-implantation. In this presentation current knowledge of the P regulated molecular events leading to successful implantation and decidualization will be presented.

Role of endothelium in the pathophysiology of pregnancy

Chiara Agostinis¹, Fleur Bossi¹, Oriano Radillo¹, Francesco Tedesco² and Roberta Bulla²

¹*Institute for Maternal and Child Health, I.R.C.C.S. "Burlo Garofolo", Trieste, Italy;*

²*Department of Life Sciences, University of Trieste, Trieste, Italy*

Human endothelial cells (ECs) are multifunctional cells capable to secrete a variety of biologically active mediators. In disease states, ECs are activated by several mechanisms enhancing the expression of cell adhesion molecules and cytokines, in order to orchestrate the inflammatory response. ECs, although similar in function and morphology, represent an heterogeneous population of cells in terms of secretion of inflammatory mediators, modulation of adhesion molecules, leakiness and pro-coagulant activity.

In the early phase of human pregnancy, maternal spiral arteries undergo physiological transformation characterized by gradual loss of the normal musculoelastic structure of the vessel wall and replacement by amorphous fibrinoid material, in which trophoblast cells are embedded. Invading trophoblast cells (endovascular trophoblast cells), penetrate the spiral arteries and migrate upward against blood flow, forming intravascular islands and mosaic vessels, as a result of partial replacement of the endothelium (Bulla et al., 2004). Decidual endothelial cells (DECs) are influenced by the special immunological and inflammatory environment established in decidua. DECs play a key role in controlling the traffic of leukocytes across the vessel wall, which needs to be tightly regulated in order to guarantee the success of pregnancy.

We have previously shown (Bulla et al., 2008) that DECs are the only endothelial cells able to express C1q under physiologic conditions. More recently, we have further characterized these cells, comparing their immunological phenotype to that of ECs isolated from other districts, including HUVEC, microvascular endothelial cells isolated from adult skin (ADMEC), and UtMEC, endothelial cells isolated from non pregnant uterus. DECs were found to be hypo-responsive to LPS stimulation in terms of IL-6, CXCL8 and CCL2 production, to express low levels of TLR4 and to manifest strong constitutive activation of the non-canonical NF- κ B pathway and low responsiveness of the canonical pathway to LPS. Furthermore, DECs display a different "arsenal" of adhesion molecules and cytokines in response to classical pro-inflammatory stimuli compared to ADMEC and HUVEC expressing constitutively the adhesion molecules ICAM2 and ICAM3, but failing to show increased expression of ICAM1. Also, these cells produce higher levels of the chemokines CXCL9/MIG and CXCL10/IP-10 in response to IFN- γ compared to other ECs, and promote selective migration of FOXP3 positive T cells. These findings are consistent with the local changes that occur during pregnancy aimed at controlling the inflammatory response at feto-maternal interface.

In an effort to find the microenvironmental decidual conditions (or factors) that promote the shift from UtMECs to the anti-inflammatory phenotype of DEC, we hypothesized that HGF, RANTES and P4R highly expressed in DECs may represent markers for the decidualization of these cells. To prove this, we incubated UtMECs with progesterone (P4), 17- β -estradiol and cAMP for two weeks and monitored the expression of these proteins. We observed a significant increase of HGF, RANTES and P4R expression by stimulated UtMECs, although we failed to observe C1q expression.

In conclusion, DECs manifest an anti-inflammatory and tolerogenic immune-phenotype (E2 phenotype?) and the identification of factors inducing this shift could be very useful to understand the pathogenetic mechanisms of pregnancy disorders such as idiopathic recurrent spontaneous abortion (RSA) or pre-eclampsia (PE).

Maternal love: Decidual lymphocytes possess lower cytotoxic potential

Dominovic Marin¹, Laskarin Gordana^{2,3}, Rukavina Daniel²

¹*Department of Biotechnology, University of Rijeka, Croatia*

²*Department of Physiology and Immunology, Medical Faculty, University of Rijeka, Croatia*

³*Specialized Hospital "Thalassotherapia-Opatija", Opatija, Croatia*

Decidualization of human endometrium is associated with massive recruitment of distinct CD56bright+ CD16- natural killer (NK) cells. The population of decidual lymphocytes (DLs) usually consists of more than 70% of NK cells. Granulysin (GNLY) is cytotoxic mediator of immune reactions, and is involved in the lysis of prokaryotic cells and apoptosis of eukaryotic cells. It is constitutively expressed in human NK cells, while in cytotoxic T cells is expressed only in the activated ones. GNLY has two forms with distinctive roles. The cytotoxic 9 kDa GNLY form is the result of cleaving the 15 kDa precursor GNLY form. While both GNLY forms are secreted from the cytoplasmic granules upon stimuli from the microenvironment, the 15 kDa GNLY form is also secreted constitutively via a calcium-independent secretory pathway. In the extracellular space, 15 kDa GNLY act as "alarmin" and enhances immunologic reactions by recruiting the immunocompetent cells to the site of inflammation. The distribution of GNLY+ cells in the stroma and around decidual glands and vessels resembles decidual CD56+ NK cells.

The expression of cytolytic mediator perforin (PER) is similar to GNLY expression in DLs, implying that these cytotoxic mediators are present in the same cells. PER and GNLY are both in over 85% of decidual CD56bright+ cells, the predominant immune cell population at the maternal-embryonic interface. The decidua contains the highest levels of PER and GNLY in any known physiological and pathological conditions.

In our study, we determined the dynamics of colocalization changes in DLs and suggested the importance of these changes for the functional maturation of DLs. We investigated the: (1) expression of GNLY forms in DLs and peripheral blood lymphocytes (PBLs), (2) colocalization level of both GNLY forms with PER and LAMP-1 (a marker of degranulation) in DLs and PBLs after activation, (3) influence of HLA-C and HLA-G molecules, and proinflammatory cytokines IL-15, IL-2. Decidual tissues and peripheral bloods were obtained from the Clinic of Gynecology and Obstetrics, Clinical Hospital Centre of Rijeka after informed consent. The expression of GNLY forms and PER was determined by using immunofluorescence and confocal microscopy.

Both GNLY forms are expressed in DLs. After activation 9 kDa, cytotoxic GNLY form and PER colocalize more with LAMP-1, as well as 9 kDa GNLY form with PER. In DLs HLA-C molecule significantly decreased the colocalization of 9 kDa GNLY with PER, while HLA-G molecule increased the colocalization of immunoregulatory, 15 kDa GNLY with PER and PER with LAMP-1. IL-15, but not IL-2 in DLs decreased the colocalization of 9 kDa GNLY form with LAMP-1.

This investigation for the first time suggests the importance of GNLY forms and PER, as mediators of cytotoxic and cytolytic activity at the maternal-embryonic interface. Cytokine IL-15, HLA-C and HLA-G molecules of trophoblast cells mediates the important inhibitory influence on DLs functional maturation in terms of GNLY forms and PER colocalization and possibly contributing to the successful pregnancy outcome.

Acknowledgement: This work was supported by the grant from the University of Rijeka (No. 13.06.1.1.06) to professor Daniel Rukavina.

Endometrial stem cell deficiency in recurrent pregnancy loss

Emma S. Lucas and Jan J. Brosens

Tommy's National Centre for Miscarriage Research, Warwick Medical School, The University of Warwick, Coventry, UK

In human endometrium, menstruation is followed by rapid estrogen-dependent growth, dependent on activation of endometrial progenitor cells. Upon ovulation, progesterone and rising cellular cAMP levels activate the transcription factor Forkhead box O1 (FOXO1) in endometrial stromal cells (EnSCs), leading to cell cycle exit and differentiation into decidual cells that control embryo implantation. Aberrant responsiveness to decidual cues is associated with recurrent pregnancy loss (RPL), suggesting defects in cellular maturation. Previously, we demonstrated that RPL is associated with reduced clonogenic capacity in human endometrium in association with accelerated stromal senescence. Our findings indicated that stem cell deficiency and accelerated stromal senescence limit the differentiation capacity of the endometrium and predispose for pregnancy failure. Here we show that FOXO1 also causes acute senescence of a subpopulation of decidualizing EnSCs in an IL-8 dependent manner. Selective depletion or enrichment of this subpopulation revealed that decidual senescence drives the transient inflammatory response associated with endometrial receptivity. Further, senescent cells also prevent differentiation of endometrial mesenchymal stem cells in decidualizing cultures. As the cycle progresses, IL-15 activated uterine natural killer (uNK) cells selectively target and clear senescent decidual cells through granule exocytosis. Our findings reveal that decidual senescence governs endometrial remodeling at embryo implantation, and suggest a critical role for uNK cells in maintaining cellular homeostasis in cycling endometrium.

Progesteron and pregnancy

Tea Štimac

Medical faculty, University of Rijeka and Clinical Hospital Center Rijeka, Rijeka, Croatia

Progesterone, also called “the pregnancy hormone” is steroid hormone crucial for gestational maintenance. Corpus luteum is the main producer of progesterone during first weeks of pregnancy, after 8 weeks of gestation the placenta gradually becomes the main source of progesterone. Progesterone blood levels increase throughout pregnancy, peaking during last 4 weeks of gestation and decreasing after labour and placental delivery. This steroid hormone is mainly synthesised from maternal cholesterol, through a two-step reaction occurring in the syncytiotrophoblast mitochondria. Progesterone acts in several events throughout the gestational period, its main functions are exerted in the uterus.

Progesterone is essential before pregnancy and has crucial role in its maintenance based on different mechanisms such as: modulation of maternal immune response and suppression of inflammatory response, reduction of uterine contractility, improvement of utero-placental circulation and luteal phase support. Hence, the therapeutic application of progesterone during pregnancy is targeted to the prevention and treatment of threatened miscarriage, recurrent miscarriage and preterm birth.

For the maternal immune system, the fetus is recognized as a semi-allograft, so maternal immune response has a key role in pregnancy, particularly during implantation. Alteration of the complex local immune network in “feto-maternal interface” can result in failing of implantation. Progesterone participates in immunotolerance and it is interesting therapeutic agents for the modulation of the effects that pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines have on the fetus and placenta.

A defect of corpus luteum function is associated with implantation failure and miscarriage. Progesterone may promote the invasion of extra villous trophoblasts to the decidua by inhibiting apoptosis of extra villous trophoblasts.

Progesterone has been shown to exert a tocolytic effect on the myometrium. It has been demonstrated that adequate progesterone concentrations in myometrium are able to counteract prostaglandin and oxytocin stimulatory activity. Also, it is effective in the maintenance of uterine quiescence during some procedures (cervical cerclage or following abdominal surgery).

Preterm birth is the leading cause of perinatal mortality and morbidity. Its incidence has not declined (12% of all births) despite improvements in the perinatal care. Due to its long-term neuro-developmental sequelae, it is one of the major expenses on health and educational resources. The mechanism of parturition is the expression of anatomic, biochemical, physiologic and clinical events that occur in the mother and in the fetus. Preterm labour is the consequence of the pathologic activation of: myometrial contractility, cervical dilatation and rupture of the amniotic membranes. According to published guidelines progesterone administration has been demonstrated to be a safe and effective intervention in the reduction of the risk of recurrent preterm birth as well as primary prevention of preterm birth in women with asymptomatic cervical shortening in the midtrimester. Identification of patients and timely administration of progesterone will be expected to reduce the morbidity and mortality related to preterm birth.

Immunological processes at the maternal-embryonal interface of missed abortion and anembryonic pregnancy

Lana Glavan Gacanin¹ and Gordana Laškarin²

¹*Department of Obstetrics and Gynecology, Clinical Hospital Rijeka, University of Rijeka, Rijeka, Croatia*

²*Department of Physiology and Immunology, Medical Faculty, University of Rijeka, Croatia*

Blighted ovum (BO) and missed abortion (MA) represent the early pathological pregnancies with hindered development of embryoblast or with a dead embryo. The fertilisation products are lagging in the uterus for more than four weeks before the outward signs of pregnancy termination appeared. The possible immunological reason(s) of such events are currently incompletely understood.

The aim: We investigated the expression of cytotoxic mediator granulysin (GNLY), the adapter Apoptotic protease activating factor 1 (Apaf-1) molecule, transcription factor NFκB at embryo-maternal interface and NKG2A receptor expression on NK cells in decidua basalis of early normal pregnancy (NP), BO and MA to gain a better insight into possible GNLY mediated apoptotic mechanism responsible for delayed termination of pregnancy.

Material and methods: We performed immunohistology (GNLY, Apaf-1, NFκB) and double immunofluorescence labeling of these markers with cytokeratin in paraffin embedded decidual tissue sections. The results were analysed by light or confocal microscopy and quantified using the Alphelys Spot Browser 2 integrated system. NKG2A expression was analyzed by flow cytometry in CD3-CD56+ labeled cells. RT-qPCR was performed to compare mRNA for GNLY in decidual mononuclear cells of NP and pathological pregnancies.

Results: mRNA for GNLY decreased in BO and increased in MA for four times. Nuclear pattern of GNLY labeling was found in decidua of BA and MA when compared to

cytoplasmic pattern of NP. Lower GNLY labeling intensity (H score) was found in the nuclei of trophoblast cells lining the glands and infiltrating decidua in BO and MA then in NP, while GNLY was similarly expressed in surrounding decidual tissue cells in all samples. The highest frequency of Apaf-1 was found in trophoblast cells of MA. The most abundant NFkB+ cells was found in decidua of BO, where NFkB was labeled in the cytoplasm and nuclei of cells. Decreased percentage of decidual NK cells was found in MA when compared to BO and NP. NK cells from MA express less NKG2A receptor than NP.

Conclusion: Less active GNLY mediated killing might be implicated in slower rejection of resistant trophoblast cells in BO and MA. Decreased number of authentic decidual NK cells seems to determine low cytotoxicity against trophoblast cells in MA. In BO, trophoblast cells likely have higher survival potential due to increased NFkB expression in the vicinity of numerous NK cells.

Acknowledgement: This work was supported by the grant from the University of Rijeka (no. 13.06.1.1.06) to professor Daniel Rukavina

7. Napredne tehnologije za lokalno liječenje rana koje teško cijele

Organizatori:

1. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske
2. Stoma medical d.o.o.

Datum i mjesto održavanja: 22. rujna 2017., Zagreb

Simpozij je okupio 120 sudionika. Sudionicima je i uručena Knjiga sažetaka s predavanjima iz programa na hrvatskom i engleskom jeziku.

Rane koje teško zacjeljuju su javnozdravstveni, medicinski i ekonomski problem. Unatoč poduzetim medicinskim mjerama one najčešće imaju prisutnu kroničnu upalnu reakciju i biofilm, nerazmjer između tkivnih inhibitora matriks metaloproteinaze (TIMPs) i MMP te 226 faktora rasta, citokina i regulatornih molekula koje moduliraju cijeljenje i upalu u rani. Pravilno postavljanje dijagnoze i primjena suvremenih specifičnih metoda u lokalnom tretmanu korištenjem naprednih tehnologija omogućuje učinkovitije liječenje, bolju kvalitetu života pacijenata, kontrolu neugodnih simptoma – bol, infekciju, poboljšanje socijalne funkcije te farmakoekonomsku prednost liječenja. Posljednjih 20 godina primjena suvremene lokalne terapije za rane koje teško cijele, a posebice posljednje četiri godine za inficirani vrijed s biofilmom koji usporava cijeljenje, omogućuju brže cijeljenje i adekvatnu njegu vrijeda. Znatno poboljšanje cijeljenja rane omogućuju npr. Aquacel Tm tehnologija, primjena negativnog tlaka AvelleTm sistemom, primjena matičnih stanica i korionske ovojnice.

Prednost je primjene naprednih tehnologija omogućavanje nastajanja u rani vlažnog okoliša potrebnog za cijeljenje rane i odstranjenje eksudata iz rane, sprječavanje infekcije u rani te odstranjenje biofilma kao glavnog čimbenika zakašnjelog cijeljenja vrijeda.

Cilj ovog Simpozija je: postavljanje točne dijagnoze rane koja teško cijeli s mikrobiološkim dokazima i dokazima čimbenika koji utječu na odgođeno cijeljenje rane uključujući dijagnozu komorbiditetnih bolesti i prisustvo biofilma; kliničke preporuke za adekvatno lokalno postupanje na osnovi medicine temeljene na dokazima i postupcima novih tehnologija poput primjene matičnih stanica, trombocitnih faktora rasta, hiperbaričnog kisika, korionske ovojnice, CO₂, lasera, primjene negativnog tlaka u rani kako u bolničkim tako i izvanbolničkim uvjetima; vlastite spoznaje primjene negativnog tlaka u kirurškim ranama koje usporeno cijele; primjena u našoj praksi internacionalnih postupnika od interdisciplinarnih timova s kliničkim iskustvom najboljih rezultata liječenja.



Knjiga sažetaka daje pregled i preporuke za primjenu suvremenih spoznaja za liječenje rana koje teško zacjeljuju jer posjeduju mikrobne, biokemijske i stanične abnormalnosti. U lokalnom liječenju rana potrebno je primijeniti napredne tehnologije i uspostaviti fiziološko cijeljenje rane: sniženje aktivnosti proteaza i slobodnih radikala, reducirati mikrobe i uspostaviti vlažni okoliš.

8. Simpozij povodom obilježavanja Europskog dana i Svjetskog tjedna svjesnosti o antibioticima

Organizatori:

1. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske – Odbor za praćenje rezistencije na antibiotike u RH, KJZ
2. Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“
3. Alliance for Prudent Use of Antibiotics, APUA Croatia
4. Ured Svjetske zdravstvene organizacije u Hrvatskoj
5. Hrvatski liječnički zbor
6. Hrvatsko društvo za kliničku mikrobiologiju
7. Hrvatsko društvo za infektivne bolesti
8. Hrvatsko društvo za kliničku farmakologiju i terapiju
9. Hrvatsko društvo za kemoterapiju
10. Hrvatsko društvo obiteljskih doktora
11. Hrvatsko farmaceutsko društvo
12. Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar“

Pokrovitelj: Ministarstvo zdravstva RH

Datum i mjesto održavanja: 17. studenog 2017., Škola narodnog zdravlja „A. Štampar“, Zagreb

Europa je u 2017. godini obilježila deset godina provođenja javne kampanje za podizanje svijesti o problemu širenja rezistencije na antibiotike. Europski dan svjesnosti o antibioticima (*European Antibiotic Awareness Day, EAAD*) kao okosnica kampanje proglašen je 2008. g., a od 2015.g. na inicijativu Svjetske zdravstvene organizacije u tom tjednu obilježava se i

Svjetski tjedan svjesnosti o antibioticima (*World Antibiotic Awareness Week, WAAW*). Hrvatska se od samog početka uključila u javnu kampanju te se ovaj Simpozij kojim se obilježava EAAD i WAAW u Hrvatskoj održava već desetu godinu za redom. U organizaciji Simpozija sudjelovala su brojna društva Hrvatskog liječničkog zbora i krovne institucije naše medicine, što svjedoči o važnosti multidisciplinskog pristupa ovom problemu. Predavanja vodećih hrvatskih stručnjaka na području primjene antibiotika poslužila su kao osnova za bogatu raspravu, a sudionicima skupa podijeljeni su promidžbeni materijali kako bi se i sami mogli u svojim sredinama uključiti u javnu kampanju i propagirati racionalnu primjenu antibiotika. Među promidžbenim materijalima novost u 2017. godini je video adaptacija pripovjetke E. Kishona „Čudesna antibiotika“ za čiju izvedbu je Hrvatska dobila dio nagrade *EU Health 2016 Award*. Nagradu je dobio Europski centar za prevenciju i kontrolu bolesti (*European Center for Diseases Prevention and Control, ECDC*) te ju je podijelio na tri najbolja nacionalna projekta za promicanje svjesnosti o antibioticima među kojima se našao i hrvatski projekt.

Prof. dr. sc. Jasna Lipozenčić

Akademik Daniel Rukavina

Prof. dr. sc. Božo Krušlin

Prof. dr. sc. Kristina Potočki

Prof. dr. sc. Arjana Tambić Andrašević