

ЕФЕКАТ СУПСТИТУЦИЈЕ ПОСТМЕНОПАУЗЕ ХОРМОНИМА НА ЛИПИДОГРАМ И ФАКТОРЕ КОАГУЛАЦИЈЕ КОД ЖЕНА ПУШАЧА ЦИГАРЕТА

Данијела ТАТОВИЋ-БАБИЋ¹, Теодора БЕЉИЋ², Милка ДРЕЗГИЋ³, Драгиња ТРПКОВИЋ², Љиљана БАЛИНТ-ПЕРИЋ², Дарко БАБИЋ¹, Јагода НИКОЛИЋ²

1. Клиничко-болнички центар „Бежанијска коса“, Београд; 2. Клиничко-болнички центар „Звездара“, Београд; 3. Институт за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Клиничког центра Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Постменопауза и пушење цигарета неповољно делују на профил липида и хемостазу. Циљ нам је био да испитамо профиле липида и коагулације код жена пушача цигарета пре супституције постменопаузе хормонима и током следећих 12 месеци. Испитивањем су обухваћене здраве жене у постменопаузи: 30 пушача цигарета и 32 непушача. Пре почетка терапије и у тромесечним временским интервалима током 12 месеци терапије, испитивани су: укупан холестерол и триглицериди, *LDL*, *HDL*, *VLDL*, фибриноген, протромбинско време и парцијално тромбoplastинско време. На почетку студије код непушача је био виши ниво укупног холестерола, холестерола *LDL* и фибриногена него код пушача цигарета, као и краће протромбинско и парцијално тромбoplastинско време. У групи пушача цигарета нису уочене знатне промене у липидограму и профили коагулације, иако је запажено да су код особа с дужим пушачким стажом нивои триглицерида били виши после 12 месеци супституције. Истовремено, примена супституције естрогеним хормонима у групи непушача довела је до значајног смањења концентрације укупног холестерола и холестерола *LDL*, као и повећања концентрације холестерола *HDL*. Снижење нивоа фибриногена и активности коагулације уочено је само код жена које нису пушиле цигарете. Естрогени хормони не показују повољно антикоагулантно дејство код жена у постменопаузи, пушача цигарета, које је уочено код жена непушача, али не показују ни повољно прокоагулантно дејство.

Кључне речи: постменопауза, естрогени хормони, пушење цигарета, липиди, коагулација. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

После менопаузе престаје заштитно дејство естрогених хормона на многобројне компоненте кардиоваскуларног система. Неповољан профил липида, хиперкоагулабилност и смањен потенцијал фибринолизе одликују период постменопаузе [1, 2]. Супституција естрогеним хормонима после менопаузе поправља ниво липида у серуму [3] и делује антикоагулантно повољно [4] непосредно на ендотел [5]. Није познато да ли се заштитно дејство естрогених хормона на кардиоваскуларни систем одржава и код жена у постменопаузи које пуше дуван. Сматра се да пушење дувана смањује биорасположивост примењених естрогених хормона тако што повећава њихов метаболизам у јетри [6] и инхибише активност ароматазе и конверзију андрогених хормона у естрогене хормоне [7]. Својим непосредним дејством, пушење дувана повећава ризик од исхемијских кардиоваскуларних и цереброваскуларних болести у зависности од количине попушеног дувана. Запажено је да је ниво фибриногена значајно виши код пушача дувана [8], да је профил липида неповољан [9], да су повишене концентрације укупног холестерола, холестерола *LDL* и *VLDL* као и триглицерида, а смањена је концентрација холестерола *HDL*. Могуће је да дим дувана мења повољно дејство естрогених хормона на кардиоваскуларни систем.

ЦИЉ РАДА

Циљ нам је био испитивање дејства супституције постменопаузе хормонима, примењене током 12 месеци, на статус липида и профил коагулације код жена пушача дувана и непушача.

МЕТОД РАДА

Испитиване особе су одабране из Саветовалишта за менопаузу Института за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Клиничко-болничког центра „Звездара“ у периоду од јануара 1999. до августа 2000. године. Студијску групу чинило је 30 жена пушача цигарета, а контролну групу 32 жене непушача. Испитивањем су обухваћене здраве жене с индикацијама за супституцију естрогеним хормонима, млађе од 55 година, с трајањем периода постменопаузе до пет година и с индексом масе тела до 30 kg/m^2 . Све испитанице су биле обавештене о студији и дале усмени пристанак за испитивање. Пре почетка терапије свима су урађене основне лабораторијске анализе, преглед дојки ултразвук и гинеколошки преглед да би се искључиле особе с контраиндикацијама за супституцију постменопаузе хормонима. Студија је била проспективна у трајању од годину дана. Код жена с тзв. хируршком менопаузом примењен је естрогени хормон пероралним путем, у дози од 2 mg естрадиола и 1 mg естриола (*Estrofem*, *Novonordisk*) дневно. Жене са спонтаном менопаузом примале су комбинацију 2 mg естрадиола с 1 mg норетистерон-ацетата (*Kliogest*, *Novonordisk*), у континуисаном режиму. На почетку студије и у тромесечним интервалима мерени су: укупни холесте-

рол (*mmol/L*), укупни триглицериди (*mmol/L*), холестероли *HDL* (*mmol/L*), *LDL* (*mmol/L*) и *VLDL* (*mmol/L*), протромбинско време (посто) (*Nycoplastin TM*), парцијално тромбoplastинско време (*s*) (*Cepho-test TM*) и фибриноген (*g/L*).

Мерење нивоа фоликулостимулишућег хормона у плазми (*U/L*) (кит *DELFLIA FSH, Time-resolved fluoroimmunoassay, Wallac*) обављено је пре супституције и после 6 и 12 месеци.

Статистичка анализа обављена је помоћу теста по Колмогоров–Смирнову, те-теста за два независна узорка, те-теста за два зависна узорка, теста по Ман–Винтнiju, теста по Вилкоксоу, теста хи-квадрат и теста Пирсонове корелације. За обраду података коришћен је рачунарски програм (*SPSS, верзија 8.0*).

РЕЗУЛТАТИ

Група жена у постменопаузи, пушачи цигарета, била је значајно млађа ($47,40 \pm 4,71$ година) него група жена у постменопаузи, непушачи цигарета ($50,94 \pm 3,75$ година) ($t = 3,28; p = 0,00$). Међутим, групе се нису разликовале у погледу индекса масе тела (пушачи: $25,38 \pm 4,04$; непушачи: $24,60 \pm 3,23$), трајања периода постменопаузе (пушачи: $2,74 \pm 2,23$; непушачи: $2,66 \pm 2,21$ година), типа менопаузе, врсти примењених препарата супституције, као ни у погледу испитиваних фактора ризика за кардиоваскуларне болести. У групи пушача цигарета просечно трајање пушачког стажа било је $20,03 \pm 7,27$ година, а просечан број попушених цигарета дневно $20,50 \pm 8,55$. Особе које су пушиле цигарете 20 и више година (22 особе) чиниле су значајну већину групе пушача ($\chi^2 = 6,54; p < 0,01$). Двадесет и једна жена, пушач цигарета, пушиле су 20 и више цигарета дневно ($\chi^2 = 4,8; p < 0,05$). Просечне концентрације хормона *FSH* на почетку испитивања биле су у границама опсега код жена у постменопаузи у обе групе (пушачи: $67,27 \pm 30,19$ *U/L*; непушачи: $69,97 \pm 38,04$ *U/L*). После 6 месеци супституције естрогеним хормонима регистрован је значајан пад нивоа *FSH* ($p < 0,01$) који се одржао током 12 месеци испитивања.

Пре почетка супституције, код непушача су били значајно виши нивои укупног холестерола ($t = 1,98; p = 0,05$) и холестерола *LDL* ($t = 1,91; p = 0,05$), док су концентрације укупних триглицерида *VLDL* и холестерола *HDL* биле без значајних разлика између група жена у постменопаузи пушача цигарета и непушача. Супституција постменопаузе хормонима довела је до значајног снижења укупног холестерола само код непушача (Табела 1). После 12 месеци супституције постменопаузе хормонима, код пушача цигарета били су значајно виши нивои ($t = 3,15; p = 0,03$). Ниво триглицерида је снижен, мада не значајно, само у групи непушача током 12 месеци терапије. Међутим, код пушача цигарета забележена је значајна корелација између броја попушених цигарета дневно и почетних нивоа триглицерида ($r = 0,46; p = 0,02$). После 12 месеци примене супституције естрогеним хормонима код особа с дужим пушачким стажом нивои триглицерида су били значајно виши ($r = 0,44; p = 0,02$). Иако је ниво холестерола *LDL* код пушача

ТАБЕЛА 1. Нивои липида током 12 месеци супституције постменопаузе хормонима.

TABLE 1. Lipid levels during 12 months of hormone replacement therapy.

		Пушачи цигарета Smokers	<i>p</i>	Непушачи Non smokers	<i>t</i>	<i>p</i>
Укупан холестерол Total cho- lesterol (mmol/L)	Почетак - Start	6.18 ± 1.24		6.84 ± 1.33		
	3 месеца - 3 months	5.40 ± 0.78	ns	6.02 ± 1.21	5.83	0.00
	6 месеци - 6 months	6.08 ± 0.99	ns	5.78 ± 0.96	7.00	0.00
	9 месеци - 9 months	5.72 ± 0.95	ns	5.41 ± 0.81	8.58	0.00
	12 месеци - 12 months	6.04 ± 1.02	ns	5.31 ± 0.74	7.37	0.00
Триглицериди Triglycerides (mmol/L)	Почетак - Start	1.26 ± 0.39		1.27 ± 0.64		
	3 месеца - 3 months	1.17 ± 0.39	ns	1.24 ± 0.72		ns
	6 месеци - 6 months	1.26 ± 0.67	ns	1.24 ± 0.67		ns
	9 месеци - 9 months	1.23 ± 0.74	ns	1.15 ± 0.74		ns
	12 месеци - 12 months	1.29 ± 0.60	ns	1.17 ± 0.60		ns
LDL (mmol/L)	Почетак - Start	4.15 ± 1.07		4.68 ± 1.10		
	3 месеца - 3 months	3.44 ± 0.96	ns	4.21 ± 0.89	5.12	0.00
	6 месеци - 6 months	3.92 ± 1.93	ns	3.59 ± 0.74	7.90	0.00
	9 месеци - 9 months	3.59 ± 0.92	ns	3.39 ± 0.46	8.83	0.00
	12 месеци - 12 months	4.01 ± 0.98	ns	3.07 ± 0.55	8.79	0.00
HDL (mmol/L)	Почетак - Start	1.51 ± 0.47		1.35 ± 0.24		
	3 месеца - 3 months	1.40 ± 0.62	ns	1.18 ± 0.22	2.80	0.02
	6 месеци - 6 months	1.59 ± 0.54	ns	1.50 ± 0.42	2.00	0.05
	9 месеци - 9 months	1.55 ± 0.41	ns	1.46 ± 0.40		ns
	12 месеци - 12 months	1.46 ± 0.35	ns	1.85 ± 0.32	6.37	0.00
VLDL (mmol/L)	Почетак - Start	0.6 ± 0.32		0.57 ± 0.28		
	3 месеца - 3 months	0.53 ± 0.17	ns	0.57 ± 0.31		ns
	6 месеци - 6 months	0.57 ± 0.22	ns	0.57 ± 0.31		ns
	9 месеци - 9 months	0.55 ± 0.19	ns	0.53 ± 0.35		ns
	12 месеци - 12 months	0.58 ± 0.28	ns	0.59 ± 0.46		ns

ns = нема сигнификантности – no significance

цигарета показао благу тенденцију пада, статистичке значајности ових промена није било. Међутим, супституција постменопаузе хормонима довела је до значајног континуисаног смањења нивоа холестерола *LDL* током 12 месеци код жена непушача. Упркос значајно вишем почетном нивоу холестерола *LDL* код непушача, који се одржавао после 3 месеца ($t = 2,26; p = 0,03$) супституције, уочава се значајан пад нивоа холестерола *LDL* после 12 месеци супституције постменопаузе хормонима само у групи жена непушача, код којих су на крају студије нивои холестерола *LDL* били значајно нижи него код пушача цигарета ($t = 4,60; p = 0,00$). Супституција постменопаузе хормонима није довела до значајних промена нивоа холестерола *HDL* у групи пушача цигарета, док је у групи непушача уочен почетни пад нивоа холестерола *HDL*, а затим значајан пораст, почев од шестог месеца супституције. Иако није било разлике у стартним нивоима, код пушача цигарета нивои холестерола *HDL* били су значајно нижи после 12 месеци примене естрогених хормона ($t = 4,42; p = 0,00$). Није запажена значајна промена у нивоу холестерола *VLDL* ни у једној од група (Табела 1). Иако супституција естрогеним хормонима није довела до промена у нивоу *VLDL*, запажено је да су после 12 месеци супституције нивои *VLDL* виши код особа с дужим пушачким стажом ($r = 0,44; p = 0,02$).

Код жена у постменопаузи које нису пушиле цигарете био је виши ниво фибриногена пре почетка супституције него код пушача цигарета ($t = 2,36; p =$

0,03), али се разлика није одржавала током даљег испитивања. У групи непушача, током 12 месеци, забележен је значајан пад нивоа фибриногена (Табела 2). Почетно протромбинско време је било значајно краће у групи непушача ($U = 2,91$; $p = 0,00$), што се одржавало до тромесечног контролног испитивања ($U = 3,08$; $p = 0,00$), а затим је разлика нестала. У групи пушача нису примећене значајне промене у резултатима протромбинског времена, док је код непушача регистрован пад коагулационе активности после 9 месеци примене супституције естрогеним хормонима. Током 12 месеци испитивања нису забележене значајне промене у трајању парцијалног тромбoplastинског времена код пушача цигарета. У групи непушача се бележи значајно продужење парцијалног тромбoplastинског времена од шестог месеца супституције (Табела 2). Иако је на почетку уочено значајно дуже парцијално тромбoplastинско време код жена пушача цигарета у односу на непушаче ($t = 2,82$; $p = 0,01$), после 9 и 12 месеци супституције постменопаузе хормонима оно је код пушача цигарета знатно краће (9 месеци: $t = 2,89$; $p = 0,01$; 12 месеци: $t = 3,91$; $p = 0,00$).

ДИСКУСИЈА

Познато је да је код пушача дувана неповољнији профил липида него код непушача [9]. Међутим, у нашој студији у групи жена непушача у постменопаузи, концентрација укупног холестерола и холестерола *LDL* била је већа него код жена пушача цигарета. Ова одступања би се могла објаснити старијим животним добом непушача. Естрогени хормони снижавају ниво укупног холестерола и холестерола *LDL* [3], као и липопротеина-а [10], док повећавају концентрацију холестерола *HDL* и триглицерида [11]. Они снижавају ниво фибриногена [4]. Наши резултати показују да супституција постменопаузе хормонима убедљиво боље делује на липиде серума код непушача код којих се смањила концентрација укупног холестерола и холестерола *LDL* а порастао је ниво холестерола *HDL*. Повољан ефекат естрогених хормона на липиде изостао је код испитаница пушача цигарета чији је ниво укупног холестерола, холестерола *LDL* и *HDL* показао занемарљиве промене током свих 12 месеци испитивања. Изостанак повољног ефекта супституције постменопаузе хормонима на липиде серума код пушача цигарета може се објаснити убрзаним и измењеним метаболизмом естрогених хормона који изазива никотин. Могуће је да су ниже концентрације естрогених хормона недовољне да остваре повољно дејство на липиде. На почетку испитивања није уочена разлика у нивоу триглицерида између жена пушача и жена непушача дувана. Међутим, запажена је значајна позитивна корелација између броја попушених цигарета дневно и почетног нивоа укупних триглицерида. Перорална супституција естрадиолом у трајању од 12 месеци није довела до значајне промене у нивоима триглицерида у обе групе. Међутим, код жена у постменопаузи

ТАБЕЛА 2. Профил коагулације током 12 месеци супституције менопаузе хормонима.

TABLE 2. Coagulation profile during 12 months of hormone replacement therapy.

		Пушачи цигарета Smokers	<i>p</i>	Непушачи Non smokers	<i>t/z</i>	<i>P</i>
Fibrinogen (g/L)	Почетак - Start	3.36 ± 0.84		3.93 ± 0.47		
	3 месеца - 3 months	3.75 ± 0.75	ns	3.73 ± 0.39	3.69	0.00
	6 месеци - 6 months	3.45 ± 0.58	ns	3.64 ± 0.37	3.23	0.01
	9 месеци - 9 months	3.64 ± 0.51	ns	3.37 ± 0.46	5.44	0.00
	12 месеци - 12 months	3.55 ± 0.58	ns	3.15 ± 0.63	4.64	0.00
PTT ¹ (%)	Почетак - Start	92.31 ± 11.43		101.67 ± 4.06		
	3 месеца - 3 months	90.75 ± 9.55	ns	99.47 ± 1.46		ns
	6 месеци - 6 months	94.50 ± 10.92	ns	99.67 ± 1.29		ns
	9 месеци - 9 months	97.00 ± 8.90	ns	96.87 ± 8.07	2.02	0.04
	12 месеци - 12 months	95.44 ± 9.33	ns	85.67 ± 15.45	3.11	0.02
aPTT ² (s)	Почетак - Start	32.27 ± 4.97		27.89 ± 3.50		
	3 месеца - 3 months	33.71 ± 4.66	ns	29.05 ± 3.72		ns
	6 месеци - 6 months	31.99 ± 6.87	ns	30.88 ± 30.88	3.09	0.01
	9 месеци - 9 months	28.81 ± 4.99	ns	34.30 ± 5.58	4.12	0.00
	12 месеци - 12 months	30.16 ± 3.69	ns	39.50 ± 8.54	5.38	0.00

PTT = протромбинско време – prothrombin time; aPTT = активисано парцијално тромбoplastинско време; activated partial thromboplastin time; ns = нема сигнификантности – no significance.

и с дужим пушачким стазом нивои триглицерида били су значајно виши. Могуће објашњење је да дим дувана делује синергијски с перорално примењеним естрадиолом на метаболизам триглицерида у јетри. Све то указује да орална примена естрогених хормона није оптимални вид терапије код жена у постменопаузи, пушача дувана с дугим пушачким стазом.

Доказано је да дисфункција ендотела настаје као прва промена код пушача дувана, док се поремећаји коагулације и фибринолизе јављају касније [12]. Супституција естрогеним хормонима код жена у постменопаузи смањује ниво фибриногена и фактора *VII*, мада су неке студије показале да орална примена хормона естрогена може имати прокоагулантан ефекат. У нашој студији је код жена непушача био значајно виши почетни ниво фибриногена и краће протромбинско и парцијално тромбoplastинско време, али су те жене биле и знатно старије. Током 12 месеци супституције, резултати коагулационих параметара нису се значајно променили код пушача цигарета, што указује на изостанак синергизма између могућег прокоагулантног дејства естрогених хормона и пушења дувана током ране постменопаузе, али да изостаје и повољан антикоагулантни ефекат супституције естрогеним хормонима код жена пушача дувана. Полазећи од претпоставке да је група пушача цигарета релативно млада и с мање развијеним последицама пушења цигарета на коагулациони систем, поставља се питање да ли прокоагулантан ефекат супституције естрогеним хормонима изостаје и код старијих жена пушача дувана у периоду позне постменопаузе. Насупрот томе, у групи непушача уочено је знатно смањење нивоа фибриногена и континуисано опадање коагулационе активности измерене путем протромбинског и парцијалног тромбoplastинског времена. Ефекат може да буде последица смањеног нивоа фактора *VII* или других компонената споља-

EFFECT OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY ON LIPIDS AND COAGULATION FACTORS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN SMOKERS

D. TATOVITSH-BABITSH¹, T. BELJITSH², M. DREZGITSH³, D. TRPKOVITSH², LJ. BALINT-PERITSH², D. BABITSH¹, J. NIKOLITSH²

1. Bezhanijaska kosa University Hospital, Belgrade; 2. Zvezdara University Hospital, Belgrade; 3. Institute of Endocrinology, University School of Medicine, Belgrade

Postmenopause and smoking impair lipid profile, induce hypercoagulability and reduce fibrinolytic capacity [1, 2]. Postmenopause induced lipid changes can be reversed by oestrogen replacement [3]. Oestrogens also reduce fibrinogen level [4] and have beneficial effects on endothelium [5]. Although several studies showed that hormone replacement therapy may increase the risk of thromboembolic diseases, procoagulant oestrogen activity has not clearly been demonstrated. It is well known that smoking accelerates oestrogen metabolism [6, 7], which may attenuate its beneficial effects. The present study was undertaken to determine if there is difference in beneficial effects of oestrogens between smokers and non-smokers in terms of coagulation process and lipids.

The examination was a longitudinal, one-year, before/after therapeutic study, which included healthy postmenopausal women (FSH levels at least 40 U/l), 30 smokers and 32 non-smokers who were under 55 years of age and postmenopausal period shorter than 5 years. Women with surgically induced menopause received unopposed oral oestrogens, while those with spontaneous menopause were treated with combined oral oestrogen/progestogen therapy. Before entering the study and in three-months intervals total LDL, HDL cholesterol, triglycerides and VLDL were determined, as well

as plasma fibrinogen, prothrombin time, and activated partial thromboplastin time.

Neither beneficial nor adverse effects of oestrogens on lipids and coagulation were observed during one-year follow-up in smokers, although subjects with longer smoking history had higher triglycerides levels after 12 months of therapy. On the contrary, oestrogen replacement reduced total and LDL cholesterol, and increased HDL cholesterol in non-smokers, with no change in triglycerides and VLDL level. A decrease in fibrinogen levels and coagulation activity, expressed by prothrombin time and partial thromboplastin time, were also observed in hormone replacement therapy in postmenopausal women who did not smoke.

Peroral hormone replacement therapy does not induce favorable lipid changes in smokers. Higher triglycerides levels observed after one-year therapy in women with a longer smoking history indicate that transdermal replacement may be more suitable in this group. Peroral oestrogen replacement has no anticoagulant or procoagulant activity in smokers during the early postmenopausal period.

Key words: Postmenopausal women smokers, hormone replacement, therapy of lipids and coagulation factors. (SRP ARH CELOK LEK).

шњег, унутрашњег или заједничког пута коагулације [4]. Пошто не постоје јасни докази да орално примењени естрогени хормони снижавају ниво фактора коагулације [13], друго могуће објашњење јесте да је снижење нивоа фибриногена довело до смањења коагулационе активности измерене на овај начин. Без обзира на узрок, ови резултати указују на повољан антикоагулантни ефекат пероралне примене естрогене супституције код непушача, а да такав ефекат изостаје код пушача цигарета.

ЗАКЉУЧАК

Једногодишња перорална супституција менопаузе хормонима не испољава повољан ефекат на профил липида код жена пушача цигарета. Иако пораст нивоа триглицерида и холестерола *VLDL* није био значајан, нађено је да су код особа с дужим пушачким стажом нивои триглицерида после 12 месеци оралне примене супституције естрогеним хормонима виши. Трансдермна примена естрогених хормона можда би била оптималнији вид супституције код жена пушача

дувана. Супституција менопаузе хормонима значајно поправља стање липида код жена које не пуше дувана. Ова терапија такође има повољан антикоагулантни ефекат код непушача. Међутим, повољан, антикоагулантни ефекат изостаје код жена пушача цигарета код којих изостаје и прокоагулантни ефекат, што не повећава ризик за тромбозу. Супституција менопаузе хормонима нема неповољне ефекте на кардиоваскуларни систем жена пушача цигарета, може се безбедно примењивати у истој групи жена које пате од валунга и остеопорозе. У првој години примене супституција менопаузе хормонима не остварује повољно дејство на кардиоваскуларни систем пушача.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stevenson JC, Crook D, Godsland IF. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. *Atherosclerosis* 1993;98:83-90.
2. Scarabin PY, Plu-Bureau G, Bara L et al. Hemostatic variables and menopausal status: influence of hormone replacement therapy. *Thromb Haemost* 1993;70:584-7.

3. Crook D. Postmenopausal hormone replacement therapy, lipoprotein metabolism and coronary heart disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 28(Suppl 5):40-5.
4. The Writing Group for the Estrodiol Clotting Factors Study. Effects on haemostasis of hormone replacement therapy with transdermal and oral sequential medroxyprogesterone acetate: a 1-year, double-blind, placebo-controlled study. *Thromb Haemost* 1994;71:420-3.
5. Gilligan DM, Badar DM, Panza JA et al. Acute vascular effects of estrogen in postmenopausal women. *Circulation* 1994;90:786-91.
6. Cassidenti DL, Vijod AG, Vijod MA, et al. Short-term effects of smoking on the pharmacokinetic profiles of micronized estradiol in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1953-60.
7. Barbieri RL, McShane RM, Ryan KJ. Constituents of cigarette smoke inhibit human granulosa cell aromatase. *Fertil Steril* 1986;46:232-6.
8. Markowe HLJ, Marmor MG, Shipley MJ et al. Fibrinogen: a possible link between social class and coronary heart disease. *Br Med J* 1985; 291:1312-4.
9. Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *Br Med J* 1989;298:784-8.
10. Godsland IF, Wynn V, Crook D et al. Sex, plasma lipoproteins, and atherosclerosis; prevailing assumptions and outstanding questions. *Am Heart J* 1987;14:1467-503.
11. Crook D, Cust MP, Gangar KF et al. Comparison of transdermal and oral estrogen/progestin hormone replacement therapy: effects on serum lipids and lipoproteins. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:950-5.
12. Enderle MD, Pfohl M, Kellerman N. Endothelial function, variables of fibrinolysis and coagulation in smokers and healthy controls. *Hemostasis* 2000;30:149-58.
13. Devor M, Barret-Connor E, Renvall M et al. Estrogen replacement therapy and the risk of venous thrombosis. *Am J Med* 1992;92:275-82.

DANIJELA-TATOVIĆ BABIĆ
 KBC „Bežanijska kosa“
 Odeljenje endokrinologije
 11 000 Beograd, Bežanijska kosa bb
 Tel.: 011/301-0777, lok. 2502
 E-mail: tdaniela@enet.yu

Ручопис је достављен Уредништву 23. X 2001. године

ПРИКАЗИ КЊИГА

ХРОНИКА ХИРУРГИЈЕ У СРБИЈИ

Главни уредник: проф. др Радоје Чоловић;
издавач: Просвета; *штампа:* Биографика, Суботица;
 формат А4, 96 поглавља, 887 страница,
 548 слика, 532 референције.

Недавно је из штампе изашла књига „Хроника хирургије у Србији“, главног уредника Радоја Чоловића, редовног професора хирургије на Медицинском факултету у Београду, познатог стручним круговима као један од водећих хирурга, посебно у области хепатобилиопанкреасне хуругије. Осим великог броја радова објављених у домаћим и страним часописима и неколико књига, проф. Чоловић је и аутор „Педесет година Хируршке секције Српског лекарског друштва“ у којој се доказао и као историчар медицине.

Иако с насловом без претензије, књига представља дело из историје медицине и њен значај не лежи само у области струке већ и у области опште културе и образовања. Књига је одлуком Већа за последипломску наставу Медицинског факултета у Београду прихваћена као уџбеник, а Одбор за праћење развоја медицинских наука САНУ оценио је важним доприносом нашој медицинској историографији. Дело је посвећено свим хирурзима Србије који су у веома неповољним друштвеним, материјалним и често ратним условима предано и стручно обављали свој посао трудећи се да иду укорак са савременим развојем хирургије у свету.

У три капитална поглавља у почетку проф. Чоловић на енциклопедијски начин наводи податке о настанку и развоју анатомије, историје хирургије од настанка до 20. века и историје српске хирургије до почетка Првог светског рата. Приказан је развој хируршких операција, дилеме, контроверзе и начини решења хируршких проблема. Детаљно су приказани средњовековна медицинска традиција, „народна медицина“ и хирургија у време турске окупације и током два устанка. Овде су, уз специфичан епско-наративни стил аутора и изразиту способност уочавања кључних чињеница, описани почети увођења савремене медицине и хирургије у ослобођеној Србији. Обрађени су настанак и развој хируршких установа, оснивање Српског лекарског друштва, као и развој и рад Хируршке секције СЛД.

У следећим поглављима описани су историја и развој наших водећих хируршких установа, чији су аутори садашњи водећи хирурзи и руководиоци установа. У поглављу о развоју војне хирургије у Србији од Првог српског устанка до Другог светског рата, уз типичан стил и исцрпност писца војне историографије аутори ових поглавља, потпук. Миле Игњатовић и проф. Небојша Станковић, износе историју војне хирургије и Војномедицинске академије. Доцент Мирослав Илић је приказао чињенице о настанку и развоју хирургије у Новом Саду. На различите начине уочене и од стране других аутора обрађени су историјски подаци о хируршким службама у Војводини и истакнут значај Закона о здравству Аустрије из 1770. године који је био извор сличним законима у Србији. Доктор Владимир Патић, описујући историјат Војномедицинског центра у Новом Саду, указује на исте чињенице. лепе приказе друштвених специфичности средине и различитих ратноисторијских околности представљају „Сто двадесет година хирургије у Нишу“, проф. Миодрaга Станковића, и „Одељење за хируршке болести Војне болнице у Нишу“, Петковића, Денића, Ковинића и Костова. Историјат ове две установе, заједно с историјом првих београдских клиника и ВМА чини основу за праћење развоја ратне хирургије у Србији до данашњих дана. Поглавље о развоју хирургије у Земуну, прим. Љ. Костића, уз приказе развоја дргих хируршких установа у Војводини, заокружује слику историјскодруштвених особености северног дела наше земље. Исто се може рећи и за сва друга поглавља осталих сарадника, у којима се обрађује развој хируршких установа у Србији.

Професор Чоловић је такође дао исцрпан приказ развоја и рада Хируршке секције СЛД, а у последњем, 68. поглављу наведене су 73 биографије наших бивших и садашњих истакнутих хирурга, од Владана Ђорђевића до данас.

Свеукупно посматрано, „Хроника хирургије у Србији“ представља значајно дело, писано од стране више аутора. Овакво дело, јасним језиком и стилем написано, први пут се јавља у нашој средини, носи посебан печат оригиналности, па се може поредити с најбољим иностранним делима из историје медицине. Оно представља извор података за научни рад свима који се баве историјом хирургије и медицине уопште.

Милош Поповић