

NAUČNI I STRUČNI ČASOPIS MEDICINSKOG FAKULTETA PRIŠTINA  
I DRUŠTVA LEKARA KOSOVA I METOHIJE SLD



THE SCIENTIFIC JOURNAL OF FACULTY OF MEDICINE AND DOCTORS SOCIETY OF KOSOVO AND METOHIA OF THE SMS

# PRAXIS MEDICA

VOLUME 43  
NUMBER 1  
YEAR 2014  
YUISSN  
0350-8773  
UDC 61





THE SCIENTIFIC JOURNAL OF FACULTY OF MEDICINE AND DOCTORS SOCIETY OF KOSOVO AND METOHIA OF THE SMS

# PRAXIS MEDICA

NAUČNI I STRUČNI ČASOPIS MEDICINSKOG FAKULTETA PRIŠTINA  
I DRUŠTVA LEKARA KOSOVA I METOHIJE SLD

## VAŽNO OBAVEŠTENJE

Obzirom da veliki broj radova koji pristižu za publikovanje za naučni časopis Praxis medica (M52) nije tehnički sređen po uputstvima uređivačkog odbora časopisa, ovim putem vas obaveštavamo da ubuduće radovi koji ne ispoštuju data uputstva i ne prilože propratna pisma neće se uopšte razmatrati za publikovanje.

Radi efikasnije saradnje uzimaće se u obzir samo radovi pristigli tehničkom administratoru na e-mail: [praxismedica@med.pr.ac.rs](mailto:praxismedica@med.pr.ac.rs)

Uredništvo časopisa.

**GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK / EDITOR IN CHIEF**

Prof. dr Radoslav Katanić

**ZAMENIK GLAVNOG UREDNIKA / DEPUTY EDITOR**

Doc. dr Bojana Kisić

**SEKRETARI / EDITORIAL SECRETARY**

Ass. dr Boban Biševac

Dr Raša Mladenović

**UREĐIVAČKI ODBOR / EDITORIAL BOARD**

Prof. dr Rade Grbić , prof. dr Radoslav Mitić, prof. dr Snežana Hudomal,  
prof. dr Aleksandar Pavlović, prof. dr Branko Mihajlović,  
prof. dr Lepša Žorić, prof. dr Radojica Stolić, prof. dr Milan Parlić,  
doc. dr Aleksandar Ćorac, doc. dr Vladimir Matvijenko,  
prof. dr Petar Jovanović, doc. dr Ljiljana Šulović, prof. dr Slaviša Stanišić,  
prof. dr Zdravko Vitošević, prof. dr Stojan Sekulić

**DIZAJN I TEHNIČKI UREDNIK / DESIGN AND TECHNICAL EDITOR**

Dr Raša Mladenović

**LEKTOR ZA ENGLJSKI JEZIK / LECTOR FOR ENGLISH**

Larisa Vujnović

**IZDAJU / EDITED BY**

Medicinski fakultet Priština,  
Društvo lekara Kosova i Metohije Srpskog lekarskog društva

**GODIŠNJA PRETPLATA / SUBSCRIPTION**

Za inostranstvo 50 €

Za ustanove 5000 RSD

Za fizička lica 2000 RSD

**ČASOPIS IZLAZI ČETIRI PUTA GODIŠNJE, TIRAŽ: 500**

**ŽIRO RAČUN**

41900-603-1-2799 sa naznakom:

Medicinski fakultet Priština - Kosovska Mitrovica, pretplata za časopis.



## SRPSKI

### ORIGINALNI RADOVI

- PROGNOSTIČKI ZNAČAJ GLEASON SCORE-A 7 (3+4) I GLEASON SCORE-A 7 (4+3) U ADENOKARCINOMU PROSTATE U ODNOSU NA KLINIČKI STADIJUM, TKIVNI ANDROGEN STATUS I STEPEN NEUROENDOKRINE DIFERENCIJACIJE / Mijović M., Vukićević D., Đerković B., Nedeljković V., Vitković L. .... 1-12
- KLINIČKE MANIFESTACIJE OSTEOARTRITISA KOLENIH ZGLOBOVA / Nikolić G., Đorđević B. .... 13-18

### STRUČNI RADOVI

- DNK IDENTIFIKACIJA ŽRTAVA ORUŽANIH SUKOBA I MASOVNIH KATASTROFA / Matejić S., Miletić M., Milošević M., Jakšić V., Filipović T., Šaranović M., Deletić N. .... 19-22
- ELEKTROKARDIOGRAFSKE PROMENE KOD BOLESNIKA SA AKUTNIM INFARKTOM MIOKARDA U KASNOJ HOSPITALNOJ FAZI / Marčetić Z., Sovtić S., Šipić M., Perić V., Lazić S. .... 23-28

### REVIJALNI RADOVI

- SINDROM OPSTRUKCIONE APNEJE U SPAVANJU KOD DECE / Čukalović M., Odalović D., Krđžić-Milovanović J., Milanović T. .... 29-32

### PRIKAZI SLUČAJA

- ASTROCITOM SA KLINIČKOM SLIKOM SLOŽENIH FOKALNIH NAPADA I POSTOPERATIVNE PSIHOZE / Simonović P., Kostadinović Momčilović D., Martinović Ž., Nenadović M. .... 33-36
- POVEĆANA VREDNOST KARDIJALNOG TROPONINA I U HIPERTROFIČNOJ KARDIOMIOPATIJ I DIJASTOLNOJ SRČANOJ SLABOSTI / Lazić S., Rašić D., Lazić B., Marčetić Z., Perić V., Šipić M., Pajović S. .... 37-41
- APERTOV SYNDROM (ACROCEPHALOSYNDACTYLIA) / Milovanović J., Čukalović M., Krđžić B., Odalović D., Milanović T. .... 43-45
- FIBROADENOM AKCESORNOG TKIVA DOJKE U AKSILI / Đerković B., Mitić N., Vukićević D., Nedeljković V., Vitković L. .... 47-51



## ENGLISH

### CASE REPORTS

- THE COURSE AND OUTCOME OF A PREGNANCY WITH A PREMATURE PRETERM RUPTURE OF MEMBRANES DILEMA OR LIABILITY / Jovanović M., Dukanac Stamenković J. .... 53-56
- POST-STREPTOCOCCAL GLOMERULONEPHRITIS / Odalovic A., Katanic N., Milic A., Arsović A. .... 57-59

## PROFESSIONAL ARTICLES

- ANALYSIS OF FATALITIES OF HOSPITALIZED PATIENTS OF THE CLINIC FOR MENTAL DISORDERS DR LAZA LAZAREVIC IN 2011 AND 2012 / Grbić I., Nenadović M., Jovičić S., Nenadović N., Trajković G., Stašević I., Dutina A., Pješčić K. ....61-66
- NECESSITY AND FREQUENCY OF INVOLUNTARY HOSPITALIZATION IN PSYCHIATRIC INSTITUTION / Nenadović M. ....67-71

## REVIEW ARTICLES

- INFLUENCE OF FREE RADICALS ON MUSCLE FUNCTION AND ADAPTATION IN EXERCISE / Popović Lj. , Mitić R. N.....73-77



## SRPSKI

---

## IZ ARHIVE ČASOPISA

- PRAXIS MEDICA, GODINA I, BROJ 2 / Priština, 1970. godina .....79-86

# PROGNOSTIČKI ZNAČAJ GLEASON SCORE-A 7 (3+4) I GLEASON SCORE-A 7 (4+3) U ADENOKARCINOMU PROSTATE U ODNOSU NA KLINIČKI STADIJUM, TKIVNI ANDROGEN STATUS I STEPEN NEUROENDOKRINE DIFERENCIJACIJE

## AUTORI

Mijović M.<sup>1</sup>, Vukićević D.<sup>1</sup>, Đerković B.<sup>1</sup>, Nedeljković V.<sup>1</sup>, Vitković L.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut za patologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

<sup>2</sup> Institut za histologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

## SAŽETAK

Prognoza i izbor terapije adenokarcinoma prostate (ADKP) direktno zavise od brojnih prediktivnih faktora, među kojima su najznačajniji zbirni histološki gradus tumora (Gleason score, koji predstavlja zbir prvog i drugog dominantnog histološkog gradusa) i klinički stadijum. Novija istraživanja u ove faktore ubrajaju i tkivni androgen status i neuroendokrinu diferencijaciju. Važnost prvog i drugog dominantnog histološkog gradusa naročito postaje značajan kod ADKP Gleason score-a 7. Smatra se da goru prognozu imaju ADKP višeg Gleason score-a, uznapredovalog kliničkog stadijuma, androgen nezavisni tumori i tumori koji pokazuju veći stepen neuroendokrine diferencijacije. Cilj rada je odrediti prediktivni značaj ADKP Gleason score-a 7 (3+4) i ADKP Gleason score-a 7 (4+3) u odnosu na klinički stadijum, tkivni androgen status i stepen fokalne neuroendokrine diferencijacije. Istraživanje je obuhvatilo 33 ADKP Gleason score-a 7, odnosno 26 (78,79%) ADKP 7 (3+4) i 7 (21,21%) ADKP 7 (4+3). Svi tumori su najčešće dijagnostikovani u stadijumu D2 kada su već postojale udaljene metastaze. ADKP Gleason score-a 7 (4+3) dijagnostikovani su u većem procentu u ovom stadijumu, među njima ima više androgen nezavisnih tumora i pokazuju veći stepen fokalne neuroendokrine diferencijacije. Svi dobijeni rezultati u saglasnosti su sa podacima iz literature i navode na zaključak da ADKP Gleason score-a 7 (4+3) imaju goru prognozu od ADKP Gleason score-a 7 (3+4).

**ključne reči:** Adenokarcinom prostate, Gleason score, klinički stadijum, fokalna neuroendokrina diferencijacija, androgen status.

## UVOD

Karcinom prostate je šesti najčešći karcinom na svetu [42]. On čini 9,7% svih karcinoma muškaraca (15,3% u razvijenim i 4,3% u zemljama u razvoju). Godišnje u svetu kao posledica karcinoma prostate umre oko 201.000 muškaraca. To je najčešći dijagnostikovani maligni tumor muškaraca u razvijenim zemljama i odgovoran je za oko 10% smrti od svih maligniteta, što ovaj karcinom dovodi na drugo mesto neposredno iza karcinoma pluća. U Srbiji je karcinom prostate u današnje vreme oko 30% češći nego prethodnih deset godina i posle karcinoma pluća i kolona, nalazi se na trećem mestu po učestalosti. U našoj zemlji od ovog maligniteta godišnje oboli oko 500 muškaraca.

To je malignitet muškaraca pretežno starijih od 50 godina. Oko 75% karcinoma prostate dijagnostikuje se između 60-e i 80-e godine života. Svega 1% karcinoma prostate dijagnostikuje se kod muškaraca mlađih od 50 godina, ali se može javiti i kod mladih osoba, čak u deca i adolescenata. Smatra se da u oko 10% ispitivanih

muškaraca u SAD-u oko 50-e godine, već počinje da se razvija klinički evidentan karcinom prostate. Istraživanja ukazuju na činjenicu da se može naći u više od 80% muškaraca starijih od 80 godina. U medicini vlada stav da bi svi muškarci kada bi živeli dovoljno dugo, posle 110 ili 120 godina umrli od ovog maligniteta.

Autopsijske studije pružaju realniju sliku o učestalosti karcinoma prostate. Naime, gotovo sve takve studije pokazuju da je karcinom prostate neuporedivo češći nego što to pokazuju klinička ispitivanja. Prevalenca ovog karcinoma u autopsijskim studijama progresivno raste sa godinama starosti i kreće se od manje od 10% kod muškaraca između 40-e i 50-e godine do između 30% i 50% kod muškaraca starijih od 80 godina, ali se tada radi o klinički neprepoznatljivim, tzv. latentnim karcinomima [29].

Visoka incidenca beleži se, osim u SAD-u, i u Australiji i Skandinaviji, dok se veoma retko javlja kod Azijata i u severnoj Africi. Najređe se javlja u Meksiku, Grčkoj i Japanu.

Rasna distribucija karcinoma prostate najizraženija je u SAD-u, u kojima je incidenca među Crncima čak oko

70% veća nego u Belaca i Azijata [29]. Incidenca u Evropi varira, ali pokazuje tendenciju porasta u severnim i zapadnim zemljama, dok je u istočnim i južnim evropskim zemljama relativno niska.

I stopa mortaliteta od ovog karcinoma je u porastu. Ovo je naročito zapaženo u zemljama zapadne Evrope, SAD-u, Kanadi, Australiji, Novom Zelandu. Ona značajno raste sa godinama starosti. Prema podacima iz SAD-a računato na 100.000 muškaraca, ona je do starosti od 50 godina 1, da bi se eksponencijalno povećavala, i bila u 8-oj deceniji 236, a u 9-oj deceniji [35]. Prema Adami-u i sar. [2] stopa letaliteta se povećava za svaku godinu posle 50-e za 8%. Češće se javlja kod osoba čiji bliski srodnici imaju dijagnostikovani karcinom prostate [48].

Za dijagnostiku i određivanje kliničkog stadijuma karcinoma prostate koriste se razne kliničke i patološke metode. Transrektalni digitalni ili ultrazvučni pregled je primarni skrining test, nakon kojih sledi citološki (nakon biopsije tankom iglom; eng. fine needle biopsy) i histološki pregled tkiva (nakon transperinealne i transrektalne biopsije, kao i transuretralne resekcije prostate - TURP). Histološkim pregledom utvrđuje se tumorski gradus od koga direktno zavisi prognoza. Osim histološkog gradusa i klinički stadijum karcinoma prostate, takođe, bitno utiče na prognozu i izbor terapije.

Sa histopatološkog aspekta, na prognozu i izbor terapije utiče i stepen neuroendokrine diferencijacije (NED) tumorskih ćelija. Prognostički značaj fokalne NED u netretiranim adenokarcinomima prostate je kontroverzne prirode. Većina autora smatra da je ona u direktnoj vezi sa slabom diferencijacijom tumora, tj, visokim Gleason score-om i da shodno tome, takvi tumori imaju goru prognozu [11,12,32]. To se naročito odnosi na adenokarcinome prostate koji nisu osetljivi na hormonsku terapiju (tzv. androgen nezavisne adenokarcinome prostate) [28,35].

Prognostički faktori. Najznačajnije mesto među svim ovim faktorima pripada histološkom gradusu tumora. Gradus sistemi karcinoma prostate predstavljaju pokazatelj malignog potencijala i prognoze karcinoma prostate. Oni obuhvataju analizu stepena glandularne diferencijacije i/ili stepena nuklearne anaplazije. Najširu primenu ima Gleason sistem, koji je ustanovljen 1966. godine [27,44]. Osnovu ovog sistema gradiranja predstavlja 5 histoloških slika ili gradusa koje na malom mikroskopskom povećanju (10-40x), obuhvataju analizu poremećaja žlezdane arhitekture: oblika, veličine i stepena glandularne diferencijacije i stromalne invazije karcinoma prostate, ali ne i stepen nuklearne anaplazije [27,17]. Ovaj gradus sistem bazira se na glandularnoj arhitekturi, ne uzimajući u obzir nuklearnu atipiju [18].

Gleason gradus sistem jedinstven je u patologiji malignih tumora kod kojih se definitivni gradus određuje iz dela tumora sa najslabijom diferencijacijom [27]. Danas je u širokoj upotrebi upravo Gleason gradus sistem, koji je 1993. godine predložen od strane SZO [38].

Zbir dve histološke slike tumorskog rasta, označene kao prva dominantna i druga dominantna, kreće se od 2 do 10 i predstavlja zbirni Gleason gradus ili Gleason score [15,27,40]. Primarni gradus čini više od 50% histološki analiziranog uzorka, a drugi manje od 50%, ali više od 5% mase dijagnostičkog uzorka [40]. U poslednje vreme naročita pažnja posvećena je tzv. tercijarnom gradusu, koji se nalazi u manje od 5% mase dijagnostičkog uzorka i koji ne ulazi u zbirni Gleason gradus ili Gleason score, ali utiče na prognozu bolesti.

Gleason score od 2 do 4 odgovara dobro diferentovanom karcinomu prostate, od 5 do 7 srednje do slabo diferentovanom karcinomu prostate, a od 8 do 10 slabo diferentovanom karcinomu prostate [27,17].

### G Histopatološko određivanje gradusa (grading)

GX	Gradus se ne može odrediti
G1	Dobro diferentovan (Gleason score 2-4)
G2	Srednje diferentovan (Gleason score 5-6)
G3-4	Slabo diferentovan (Gleason score 7-10)

Rezultati brojnih kliničkih ispitivanja pokazala su da se kod bolesnika sa karcinomom prostate uz Gleason score od 7, uz dominantan gradus 4, kao i kod slabo diferentovanih karcinoma, ispoljava agresivnija maligna bolest u odnosu na isti Gleason score uz dominantan gradus 3 [40,45]. Gleason score 7 sa dominantnim gradusom 4 ima goru prognozu od istog, kada je dominantni gradus 3 [33,45].

Među ostalim prognostičkim parametrima važno mesto zauzima i klinički stadijum. On se određuje na osnovu veličine primarnog tumora, postojanja regionalnih i udaljenih metastaza (TNM klasifikacija), kao i histološkog gradusa.

### TNM klasifikacija tumora prostate iz 2002. godine

- T - Primarni tumor
- TX - Nema primarnog tumora
- T0 - Ne postoji evidentan primarni tumor
- T1 - Klinički nevidljiv tumor, koji se ne palpira i ne vidi pomoću rutinskih dg. metoda
  - T1a - Incidentalno otkriven tumor koji se nalazi u ≤5% reseciranog tkiva
  - T1b - Incidentalno otkriven tumor koji se nalazi u >5% reseciranog tkiva
  - T1c - Tumor nađen na „iglenoj“ biopsiji zbog povišenih vrednosti serumskog PSA
- T2 - Tumor ograničen na prostatu
  - T2a - Tumor zahvata ≤1/2 jednog lobusa
  - T2b - Tumor zahvata >1/2 jednog lobusa
  - T2c - Tumor zahvata oba lobusa
- T3 - Tumor se širi kroz kapsulu prostate
  - T3a - Ekstrakapsularno širenje
  - T3b - Zahvatanje semenih vezikula
- T4 - Tumor je fiksiran ili vrši invaziju okolnih struktura
  
- N - Regionalne limfne žlezde
- NX - Regionalne limfne žlezde se ne mogu pregledati
- N0 - Nema metastaza u regionalnim limfnim žlezdama
- N1 - Metastaze u regionalnim limfnim žlezdama
  
- M - Udaljene metastaze
- MX - Udaljene metastaze nisu dostupne pregledu
- M0 - Nema udaljenih metastaza
- M1 - Udaljene metastaze
  - M1a - Neregionalne (udaljene) limfne žlezde
  - M1b - Kost
  - M1c - Druge lokacije

U kliničkoj praksi se koristi i modifikovano određivanje stadijuma prema abecednoj klasifikaciji, u skladu sa kojom se karcinom prostate deli u četiri stadijuma: A, B, C i D, koji se dele u podstadijume.

Stadijum A (prema TNM klasifikaciji odgovara primarnom tumoru T1). U stadijum A1 svrstan je tumor prvog stepena maligniteta koji ne zahvata više od 5% reseciranog tkiva, a u stadijum A2 onaj koji zahvata više od 5% tkiva i svi tumori drugog i trećeg stepena maligniteta.



## Određivanje kliničkog stadijuma (staging)

Stadijum I	T1a	N0	M0	G1
Stadijum II	T1a	N0	M0	G2, 3-4
	T1 b, c	N0	M0	bilo koji G
Stadijum III	T1, T2	N0	M0	bilo koji G
	T3	N0	M0	bilo koji G
Stadijum IV	T4	N0	M0	bilo koji G
	bilo koji T	N1	M0	bilo koji G
	bilo koji T	bilo koji N	M1	bilo koji G

U stadijumu B (prema TNM klasifikaciji odgovara primarnom tumoru T2). U B1 stadijumu tumorski nodus se nalazi u jednom lobusu prostate i zauzima manje od 1/2 lobusa. U B2 stadijumu tumor zauzima više od 1/2 lobusa, dok u B3 stadijumu tumor se nalazi u oba lobusa, bilo da prelazi iz jednog lobusa u drugi, ili se posebno razvija u svakom od njih.

Stadijum C (prema TNM klasifikaciji odgovara primarnom tumoru T3). U stadijumu C1 postoji unilateralni, a u stadijumu C2 bilateralni proboj kapsule, sa ili bez zahvatanja semenih vezikula. U stadijumu C3 tumor zahvata okolne organe, bešiku, rektum, m. levator ani, spoljni sfinkter ili zid aorte.

U stadijumu D (prema TNM klasifikaciji odgovara primarnom tumoru T4) postoje metastaze. U stadijumu D1 metastaze se nalaze u pelvičnim limfnim žlezdama do bifurkacije aorte, a u stadijumu D2 u limfnim žlezdama iznad bifurkacije aorte, ili postoje hematogene metastaze. U novije vreme uveden je i D3 stadijum u koji se svrstava diseminovani hormonrezistentni karcinom prostate.

Različiti klinički stadijumi karcinoma prostate nose različit rizik za progresiju bolesti. Stadijum T1a nosi nizak rizik od 2% za progresiju bolesti u četvorogodišnjem periodu, a ako se dijagnostikovao karcinom prostate ne leči onda taj rizik raste na 16-25% u narednih 8-10 godina [14]. Tumori T1b stadijuma su heterogeniji u pogledu gradusa, lokalizacije i tumorskog volumena, nego što su to karcinomi prostate T2 stadijuma. Karcinomi prostate stadijuma T1b obično su nižeg tumorskog gradusa i lokalizovani su pretežno u tranzicionoj zoni. Korelacija između tumorskog volumena i stadijuma razlikuje se, takođe, zato što karcinomi centralne zone mogu dostići veći volumen, pre nego što postanu klinički palpabilni. Za razliku od njih, karcinomi prostate stadijuma T2 počinju da se šire van prostate i kad im je volumen mnogo manji [19]. Ova slaba korelacija između tumorskog volumena i stadijuma, u vezi je i sa nižim tumorskim gradusom T1b karcinoma prostate. Pacijenti sa karcinomom prostate kliničkog stadijuma T2 su kandidati za radikalnu prostatektomiju.

Stadijum T3 i T4 podrazumeva tretman radioterapijom, pri čemu se nikada ne pristupa radikalnoj prostatektomiji. Oko 50-60% pacijenata T3 stadijuma već ima metastaze u regionalnim limfnim čvorovima u trenutku postavljanja dijagnoze. Više od 50% ovih pacijenata razvija metastaze u narednih 5 godina, a oko 75% njih umre u sledećih 10 godina. Udaljene metastaze se pojavljuju u okviru 5 godina u više od 85% pacijenata sa metastazama u regionalnim limfnim žlezdama, koji nisu ni na kakvoj terapiji. U pacijenata sa udaljenim metastazama, smrtni ishod je gotovo neizbežan u oko 15% u naredne 3 godine, u 80% u narednih 5 godina, odnosno u 90% u narednih 10

godina. Pacijenti kod kojih se nakon hormonske terapije razvije recidiv, umiru u sledećih nekoliko godina.

## CILJ RADA

Osnovni cilj ovog rada je utvrđivanje prediktivnog značaja Gleason scora 7 (3+4) i 7 (4+3) u odnosu na klinički stadijum, tkivni androgen status i stepen neuroendokrine diferencijacije.

## MATERIJAL I METODE

Nakon dobijanja saglasnosti Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici u istraživanju je korišćen biopsijski materijal Instituta za patologiju Medicinskog fakulteta u Prištini i Odeljenja za patologiju i sudsku medicinu KC Kragujevac i klinički i biohemijski podaci Klinike za urologiju KBC Priština - Gračanica, Odeljenja za urologiju ZC Kosovska Mitrovica i Klinike za urologiju KC Kragujevac.

Istraživanje je obuhvatilo 70 muškaraca lečenih u navedenim zdravstvenim ustanovama. Klinički stadijum određen je na osnovu kliničkog pregleda, transrektalnog ultrazvučnog pregleda, radiografskog pregleda, kompjuterizovane tomografije i magnetne rezonance, kao i makroskopskog i mikroskopskog pregleda dostavljenih materijala nakon radikalne prostatektomije.

Histopatološka dijagnoza adenokarcinoma prostate postavljena je na rutinskim mikroskopskim preparatima. U tu svrhu tkivo je fiksirano u 10% formalinu, kalupljeno u parafinskim blokovima, rezano na mikrotomu u više preseka i bojeno metodom hematoksilin-eozin (HE). Osim patohistološke dijagnoze adenokarcinoma prostate na rutinskim mikroskopskim preparatima određen je i Gleason score na osnovu standardizovanih procedura.

Gotovi parafinski blokovi sa najreprezentativnijim uzorcima adenokarcinoma prostate korišćeni su za imunohistohemijska bojenja, tj. za analizu nivoa ekspresije tumorskih markera: androgen, hromogranin A, serotonin i sinaptofizin. Procedura je sprovedena u skladu sa protokolarnom recepturom [34].

Primenom odgovarajućih monoklonalnih ili poloklonalnih antitela specifičnih za određene vrste receptora lokalizovane u jedru ili citoplazmi, moguća je vizuelizacija kompleksa antigen-antitelo, a samim tim i određivanje broja ćelija koje su ekspimirale tumorski antigen, kao i nivo te ekspresije. U tu svrhu korišćena su antitela: - za androgen - DAKO Code No M3562 AR441, razblaženje 1:20, za pozitivnu kontrolu korišćeno tkivo prostate;

- za hromogranin - DAKO Code No M0869 DAK-A3, razblaženje 1:800, za pozitivnu kontrolu korišćeno tkivo karcinoida;

- za serotonin - DAKO Code No M0758 5HT-H209), razblaženje 1:20, za pozitivnu kontrolu korišćeno tkivo želuca;

- za sinaptofizin - DAKO Code No M0776 SY38, razblaženje 1:10, za pozitivnu kontrolu korišćeno tkivo endokrinog pankreasa.

Vrednost ekspresije određena je metodom "H skora", izražena je procentualno na najmanje 100, a optimalno preko 500, preko milimetarske mrežice, izbrojanih tumorskih ćelija, sa konačnim svrstavanjem nivoa ekspresije androgen u 4 grupe: negativna (do 10 % pozitivnih ćelija), slabo+ (10-40 % pozitivnih ćelija), umereno+ (40-90% pozitivnih ćelija) i jako+ (>90 % pozitivnih ćelija) [34].

Pozitivnost na neuroendokrine (NE) ćelije određena je na osnovu izbrojanih pozitivnih NE ćelija na 10 polja velikog uvećanja (PVU) - 400x. Na osnovu toga rezultati su svrstani u dve grupe: NE-negativnu - kod koje ne postoje NE pozitivne ćelije ili ih ima <10/10PVU i NE-pozitivnu - kod koje ih ima >10/10PVU [9].

Stepen neuroendokrine diferencijacije (NED) određen je na osnovu imunoreaktivnosti, pri čemu je NED svrstana u tri grupe: slabo izražena NED - kod koje postoji imunoreaktivnost jednog antitela, umereno izražena NED - kod koje postoji imunoreaktivnost dva antitela i jako izražena NED - kod koje postoji imunoreaktivnost sva tri antitela.

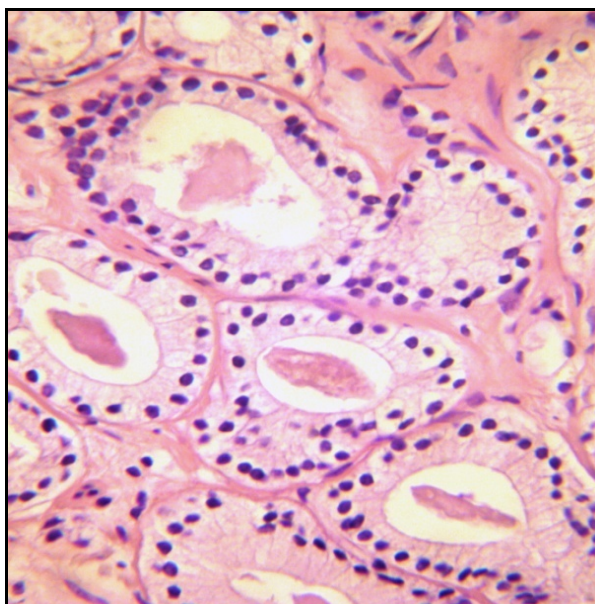
Rezultati dobijeni u toku istraživanja prikazani su tabelarno, ilustrovani autentičnim mikrofotografijama, kao i statistički obrađeni odgovarajućim testovima.

## REZULTATI

Istraživanje je obuhvatilo 70 pacijenata sa adenokarcinomom prostate, među kojima je kod njih 33 dijagnostikovano Gleason score 7. Kod 26 (78,79%) pacijenata dijagnostikovano je adenokarcinom prostate Gleason score-a 7 (3+4), dok je kod 7 (21,21%) pacijenata dijagnostikovano adenokarcinom prostate Gleason score-a 7 (4+3) (slike 1 i 2).

Klinički stadijum je u ispitivanih pacijenata određen kliničkim, ultrazvučnim, makroskopskim i mikroskopskim pregledom. Dobijeni rezultati prikazani su na tabeli 1.

Slika 1. Gleason gradus 3 (Biopsija br. 3998/08) HE, 400x



Slika 2. Gleason gradus 4 (Biopsija br. 4414/08) HE, 200x

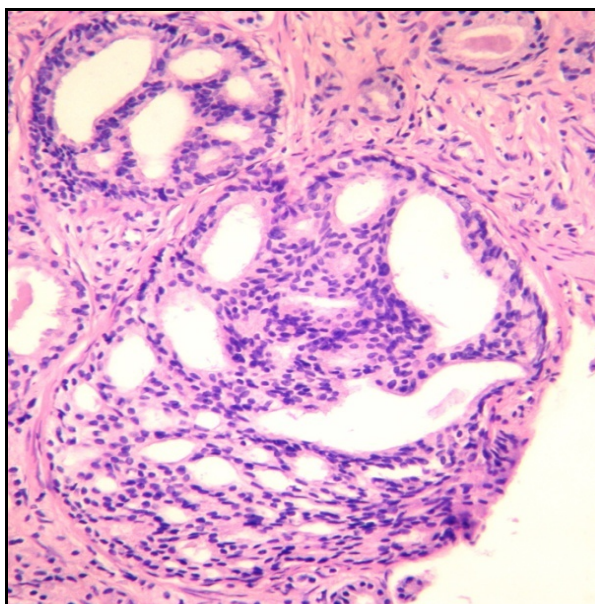


Tabela 1. Klinički stadijum adenokarcinoma prostate Gleason score 7 (3+4) i 7 (4+3)

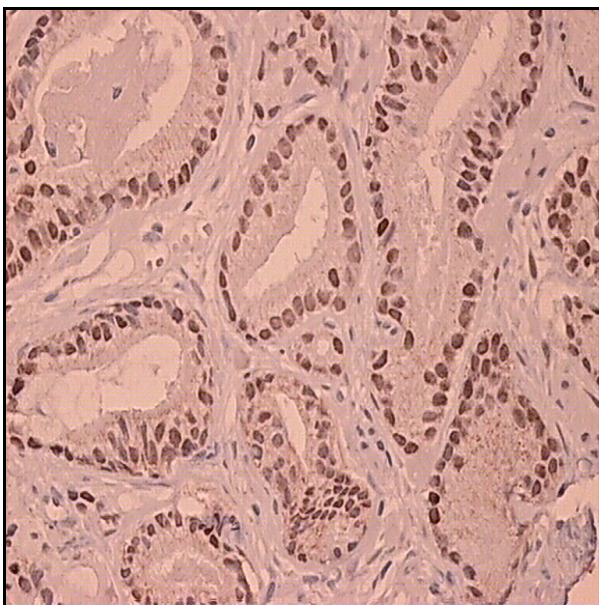
Klinički stadijum	Gleason 7 (3+4)		Gleason 7 (4+3)		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
B1	/	/	/	/	/	/
B2	2	7,69	/	/	2	6,06
B3	7	26,92	/	/	7	21,21
C1	/	/	2	28,57	2	6,06
C2	5	19,23	1	14,29	6	18,18
C3	1	3,85	/	/	1	3,03
D2	11	42,31	4	57,14	15	45,45
<b>Ukupno</b>	<b>26</b>	<b>100</b>	<b>7</b>	<b>100</b>	<b>33</b>	<b>100</b>

U ispitivanom uzorku pacijenata iz ovog istraživanja najčešći klinički stadijum bio je D2 (45,45%), zatim B3 (21,21%) i C2 (18,18%). Verovatnoća pojave ovih stadijuma karcinoma se statistički ne razlikuje (Studentov t-test,  $t=1,89$ ;  $p=0,058$ ). Ostali stadijumi adenokarcinoma zastupljeni su sa manjom verovatnoćom (3,03%-6,06%).

#### Imunohistohemijsko bojenje na androgen.

Kod 60,61% adenokarcinoma prostate nađena je pozitivnost od preko 90% ćelija (izražena pozitivnost ili +++) (slike 3 i 4) u odnosu na sve ostale intervale u grupi, što je na graničnom nivou statističke značajnosti (Studentov t-test,  $t=1,96$ ;  $p=0,05$ ) (tabela 2).

Slika 3. Gleason gradus 3, (pozitivno>90% ćel.) (B. br. 1646/08). IHH na androgen, 400x

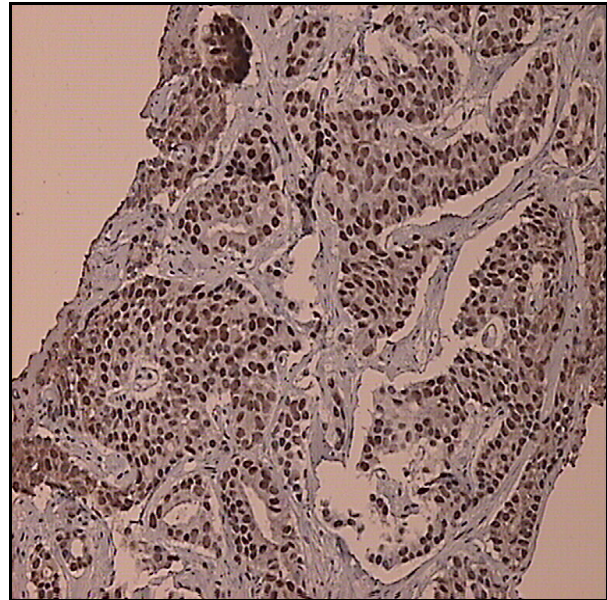


#### Imunohistohemijsko bojenje na hromogranin A.

Kod svih ispitivanih adenokarcinoma prostate stepen pozitivnosti na hromogranin A javlja sa učestalošću od 60,61%, respektivno (slike 5 i 6), što nije statistički značajna razlika (Mann-Whitney  $U=78,00$ ;  $p=0,690$ ) (tabela 3). Drugim rečima, postoji verovatnoća od skoro

40% da će se javiti pozitivnost, tj. imunoreaktivnost prema hromograninu A od preko 10 ćelija /10 PVU (tabela 3).

Slika 4. Gleason gradus 4, (pozitivno>90% ćel.) (B. br. 1821/08). IHH na androgen, 200x



Ne postoji značajna razlika u učestalosti pozitivnih manje od 10 ćelija/10 PVU u odnosu na pozitivnih preko 10 ćelija/10 PVU (Studentov t-test,  $t=1,96$ ;  $p=0,05$ ).

#### Imunohistohemijsko bojenje na serotonin.

Postoji signifikantna verovatnoća od preko 70% da će se imunoreaktivnost na serotonin (slike 7 i 8) naći na 10 ćelija/10 PVU (Studentov t-test,  $t=4,65$ ;  $p < 0,001$ ) (tabela 4).

U poređenju sa prethodno analiziranim markerom, hromograninom A, primećuje se da je zastupljenost slučajeva sa pozitivnih preko 10 ćelija/10 PVU značajno veća u odgovarajućim grupama ispitanika, što ide u prilog veće osetljivosti ovog markera za neuroendokrinu diferencijaciju u ovom istraživanju (Studentov t-test,  $t=3,02$ ;  $p=0,001$ ).

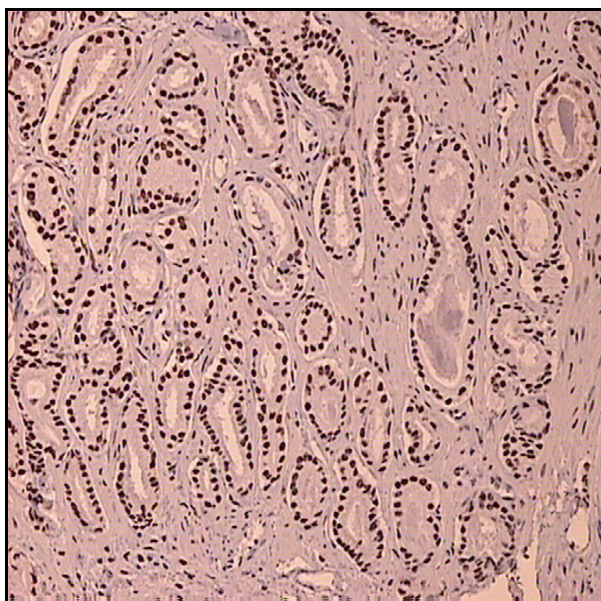
Tabela 2. Stepen ekspresije imunohistohemijskog (IHH) bojenja na androgen u adenokarcinomima prostate Gleason score 7 (3+4) i 7 (4+3)

IHH bojenje na androgen	Gleason 7 (3+4)		Gleason 7 (4+3)		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
negativno ili je pozitivno manje od 10% ćelija	/	/	3	42,86	3	9,09
pozitivno od 10-40% ćelija	1	3,85	1	14,29	2	6,06
pozitivno od 40-90% ćelija	6	23,08	2	28,57	8	24,24
pozitivno preko 90% ćelija	19	73,08	1	14,29	20	60,61
<b>UKUPNO</b>	<b>26</b>	<b>100,0</b>	<b>7</b>	<b>100,0</b>	<b>33</b>	<b>100,0</b>

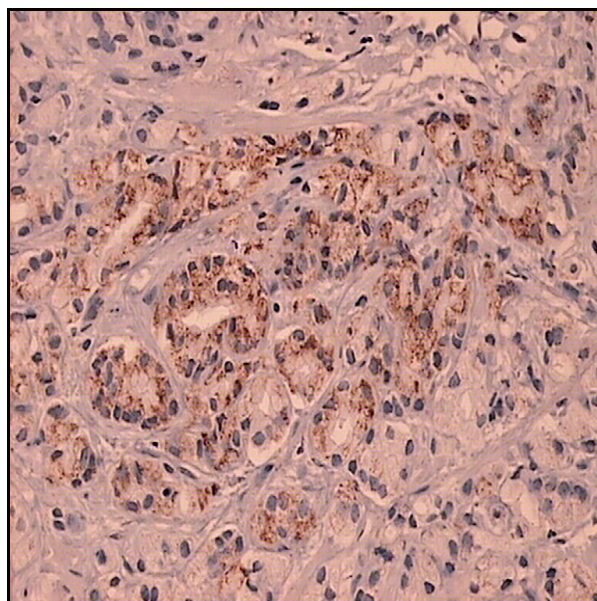
Tabela 3. Stepen pozitivnosti na imunohistohemijsko (IHH) bojenje na hromogranin A

IHH bojenje na hromogranin A	Gleason 7 (3+4)		Gleason 7 (4+3)		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
pozitivno manje od 10 ćelija /10 polja velikog uvećanja	16	61,53	4	57,14	20	60,61
pozitivno preko 10 ćelija /10 polja velikog uvećanja	10	38,47	3	42,86	13	39,39
<b>UKUPNO</b>	<b>26</b>	<b>100,0</b>	<b>7</b>	<b>100,0</b>	<b>33</b>	<b>100,0</b>

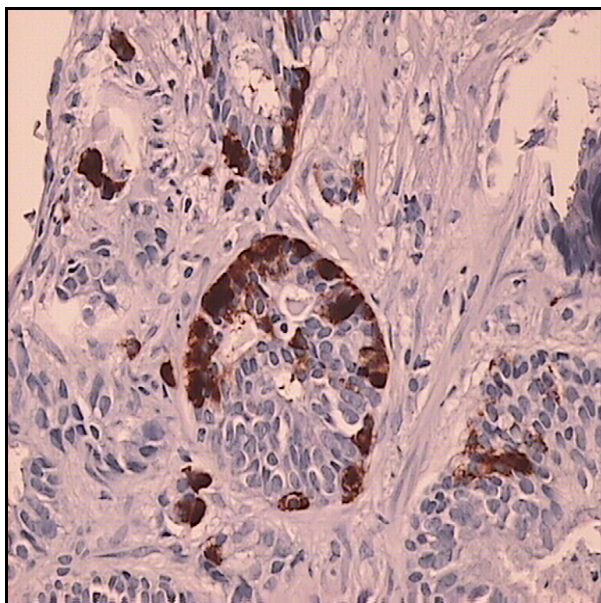
Slika 5. Gleason gradus 3, (B.br.5907/08)  
IHH na hromogranin A, 200x



Slika 7. Gleason gradus 3, (B. br. 1216/08)  
IHH na serotonin, 400x



Slika 6. Gleason gradus 4, (B. br. 2269/08)  
IHH na hromogranin A, 400x



Slika 8. Gleason gradus 4, (B. br. 4509/08)  
IHH na serotonin, 400x

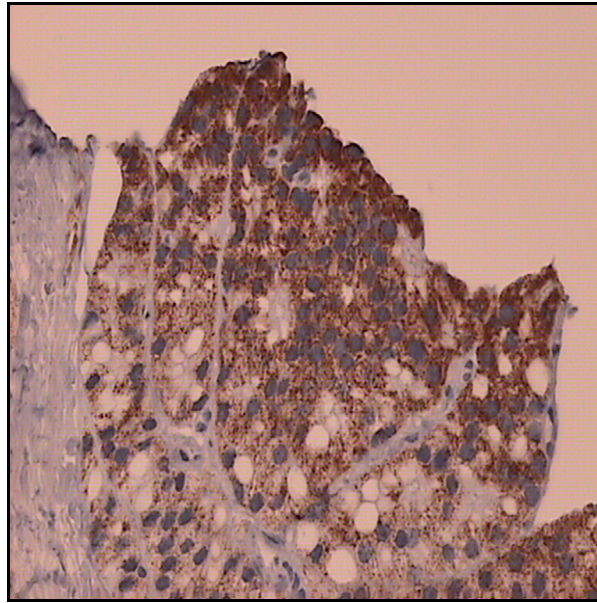


Tabela 4. Stepen pozitivnosti na imunohistohemijsko (IHH) bojenje na serotonin

IHH bojenje na serotonin	Gleason 7 (3+4)		Gleason 7 (4+3)		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
pozitivno manje od 10 ćelija / 10 polja velikog uvećanja	7	26,92	2	28,57	9	27,27
pozitivno preko 10 ćelija / 10 polja velikog uvećanja	19	73,08	5	71,43	24	72,73
<b>UKUPNO</b>	<b>26</b>	<b>100,0</b>	<b>7</b>	<b>100,0</b>	<b>33</b>	<b>100,0</b>

Tabela 5. Stepen pozitivnosti na imunohistohemijsko (IHH) bojenje na sinaptofizin

IHH bojenje na sinaptofizin	Gleason 7 (3+4)		Gleason 7 (4+3)		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
pozitivno manje od 10 ćelija / 10 polja velikog uvećanja	11	42,30	4	57,14	15	45,46
pozitivno preko 10 ćelija / 10 polja velikog uvećanja	15	57,69	3	42,86	18	54,54
<b>UKUPNO</b>	<b>26</b>	<b>100,0</b>	<b>7</b>	<b>100,0</b>	<b>33</b>	<b>100,0</b>

**Imunohistohemijsko bojenje na sinaptofizin.**

Ne postoji signifikantna razlika u verovatnoći pojave slučajeva imunoreaktivnosti na sinaptofizin (slike 9 i 10) sa pozitivnih manje od 10 ćelija/10 PVU i pozitivnih preko 10 ćelija /10 PVU (Studentov t-test,  $t=0,96$ ;  $p=0,17$  (tabela 5).

**Stepen fokalne neuroendokrine diferencijacije (NED).**

U cilju boljeg razumevanja osobina svakog od primenjenih markera neuroendokrine diferencijacije u dijagnostici adenokarcinoma prostate, određen je i stepen izraženosti fokalne neuroendokrine diferencijacije (NED) (tabela 6).

Ne postoji razlika u zastupljenosti određenog stepena neuroendokrine diferencijacije (Studentov t-test,  $t=1,15$ ,  $p=0,12$ ).

Na osnovu rezultata prikazanih na tabeli 26, zaključuje se da je u grupi sa prostatičnom intraepitelnom neoplazijom u oko 50% neuroendokrina diferencijacija umereno ili jako izražena, dok je kod slučajeva sa adenokarcinomom u preko 60% umereno ili jako izražena.

**Korelaciona analiza prognostičkih parametara.**

Dobijeni rezultati prikazani su na tabeli 7 i tabeli 8.

Tabela 6. Stepen neuroendokrine diferencijacije

Neuroendokrina diferencijacija	Gleason 7 (3+4)		Gleason 7 (4+3)		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
slabo izražena	10	38,46	2	28,57	12	36,36
umereno izražena	12	46,15	2	28,57	14	42,42
jako izražena	4	15,38	3	42,85	7	21,21
<b>UKUPNO</b>	<b>26</b>	<b>100,0</b>	<b>7</b>	<b>100,0</b>	<b>33</b>	<b>100,0</b>

Tabela 7. Korelaciona matrica uzajamne zavisnosti prognostičkih parametara adenokarcinoma prostate Gleason score 7 (3+4) (N=26)

Parametar	Kst	AN	HR	SER~	SIN	NED
Kst	kk	1,000	0,150	-0,150	-0,150	-0,196
	p		0,749	0,749	0,749	0,673
AN	kk	0,150	1,000	-0,167	<b>-0,990*</b>	-0,764
	p	0,749		0,721	0,000	0,046
HR	kk	-0,150	-0,167	1,000	0,167	<b>0,764*</b>
	p	0,749	0,721		0,721	0,046
SER~	kk					
	p					
SIN	kk	-0,150	<b>-0,990*</b>	0,167	1,000	<b>0,764*</b>
	p	0,749	0,000	0,721		0,046
NED	kk	-0,196	<b>-0,764*</b>	<b>0,764*</b>	<b>0,764*</b>	1,000
	p	0,0673	0,046	0,046	0,046	

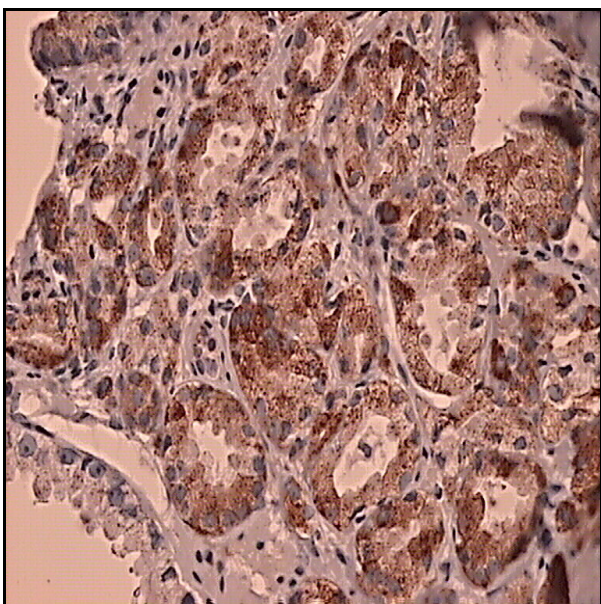
Tabela 8. Korelaciona matrica uzajamne zavisnosti prognostičkih parametara adenokarcinoma prostate Gleason score 7 (4+3) (N=7)

Parametar	Kst	AN	HR	SER~	SIN	NED
Kst	kk	1,000	0,150	-0,150	-0,150	-0,196
	p		0,749	0,749	0,749	0,673
AN	kk	0,150	1,000	-0,167	<b>-0,990*</b>	-0,764
	p	0,749		0,721	0,000	0,046
HR	kk	-0,150	-0,167	1,000	0,167	<b>0,764*</b>
	p	0,749	0,721		0,721	0,046
SER~	kk					
	p					
SIN	kk	-0,150	<b>-0,990*</b>	0,167	1,000	<b>0,764*</b>
	p	0,749	0,000	0,721		0,046
NED	kk	-0,196	<b>-0,764*</b>	<b>0,764*</b>	<b>0,764*</b>	1,000
	p	0,0673	0,046	0,046	0,046	

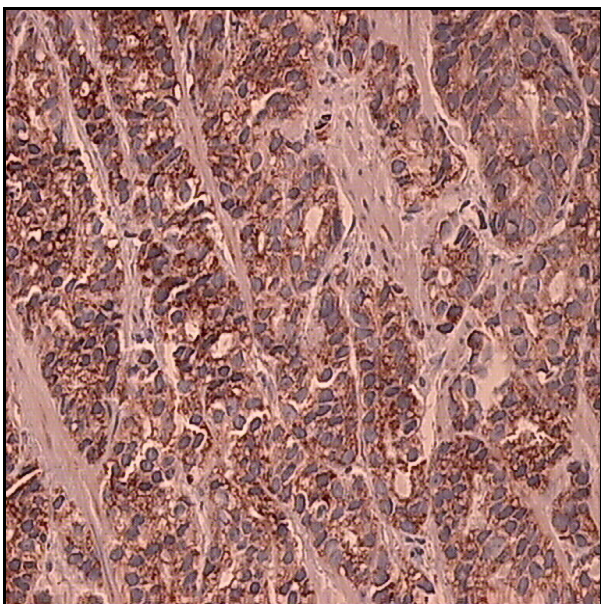
kk - Spearman-ov koeficijent korelacije \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$  - signifikantan kk ~ konstantne vrednosti

Kst - klinički stadijum; AN - IHH bojenje na androgen; HR - IHH bojenje na hromogranin A; SER - IHH bojenje na serotonin; SIN - IHH bojenje na sinaptofizin; NED - stepen neuroendokrine diferencijacije.

Slika 9. Gleason gradus 3, (B. br. 964/07)  
IHH na sinaptofizin, 400x



Slika 10. Gleason gradus 4, (B. br. 4676/07)  
IHH na sinaptofizin, 400x



## DISKUSIJA

Istraživanje je obuhvatilo 33 adenokarcinoma prostate Gleason score-a 7, odnosno 26 (78,79%) ADKP 7 (3+4) i 7 (21,21%) ADKP 7 (4+3). Dobijeni rezultati u skladu su sa nalazima autora, koji u 75% svih Gleason score-ova 7 nalaze adenokarcinome prvog dominantnog histološkog gradusa 3 [36, 37].

Kliničkim i ultrazvučnim pregledom kod svih pacijenata sa adenokarcinomom prostate određen je i klinički stadijum. U ovom istraživanju klinički stadijum bio je označen prema abecednoj klasifikaciji, u skladu sa kojom se karcinom prostate deli u četiri stadijuma: A (prema TNM klasifikaciji odgovara primarnom tumoru T1), B

(prema TNM klasifikaciji odgovara primarnom tumoru T2), C (prema TNM klasifikaciji odgovara primarnom tumoru T3) i D (prema TNM klasifikaciji odgovara primarnom tumoru T4), koji se dele u podstadijume.

Ispitivanje kliničkog stadijuma adenokarcinoma prostate u ovom istraživanju pokazalo je da je najveći broj ovog maligniteta - 15 (45,45%), dijagnostikovano u stadijumu D i to svi slučajevi u stadijumu D2, sa verifikovanim udaljenim hematogenim metastazama najčešće u predelu kičme i rebara (u preko 75% ispitivanih pacijenata u ovom stadijumu).

Zatim sledi po učestalosti pojave klinički stadijum B (podrazumeva intraprostaticni karcinom bez proboja kapsule), koji je dijagnostikovano kod 9 (27,27%) pacijenata. U toj grupi najčešće je dijagnostikovano stadijum B3 - u 7 pacijenata, tj. u 21,21% od ukupnog broja pacijenata, odnosno 77,78% pacijenata ako se uzme u obzir samo stadijum B.

Adenokarcinom prostate u kliničkom stadijumu C (kod koga postoji bilateralni proboj kapsule, sa ili bez zahvatanja semenih vezikula) dijagnostikovano je u 9 (27,27%) pacijenata. U toj grupi najčešće je dijagnostikovano klinički stadijum C2, i to u 6 pacijenata, tj. u 18,18% od ukupnog broja pacijenata, odnosno 66,66% pacijenata ako se uzme u obzir samo stadijum C.

U ovom istraživanju ADKP najčešće je dijagnostikovano u stadijumu D, odnosno kada su pacijenti već imali udaljene hematogene metastaze, ali bez statistički značajne razlike u odnosu na druge kliničke stadijume (Studentov t-test,  $t=1,89$ ;  $p=0,058$ ).

Ostali stadijumi karcinoma zastupljeni su sa znatno manjom verovatnoćom (1,43%-5,71%).

Dobijeni podaci u mnogome jesu razočaravajući jer se većina ispitivanih pacijenata lekaru javila u trenutku postojanja udaljenih hematogenih metastaza, kada su mogućnosti da do izlečenja dođe skoro nikakve.

U zemljama sa razvijenim skriningom, ovakvi slučajevi postali su retkost, jer se karcinom prostate najčešće otkriva još u stadijumu A ili B [39, 54].

Ovo je samo još jedan u nizu dokaza da treba uložiti mnogo veći trud kada je u pitanju zdravstvena prosvetćenost muškaraca, naročito posle 50. godine života, kao i potrebu za ranim skriningom, kada je ovaj malignitet u pitanju, jer različiti klinički stadijumi karcinoma prostate nose različit rizik za progresiju bolesti.

Stadijum A1 nosi nizak rizik od 2% za progresiju bolesti u četvorogodišnjem periodu, a ako se dijagnostikovano karcinom prostate ne leči onda taj rizik raste na 16-25% u narednih 8-10 godina [14]. Tumori A2 stadijuma su heterogeniji u pogledu gradusa, lokalizacije i tumorskog volumena, nego što su to karcinomi prostate stadijuma B. Karcinomi prostate stadijuma A2 obično su nižeg tumorskog gradusa i lokalizovani su pretežno u tranzicionoj zoni. Korelacija između tumorskog volumena i stadijuma razlikuje se, takođe, zato što karcinomi centralne zone mogu dostići veći volumen, pre nego što postanu klinički palpabilni.

Za razliku od njih, karcinomi prostate stadijuma B počinju da se šire van prostate i kad im je volumen mnogo manji [19]. Ova slaba korelacija između tumorskog volumena i stadijuma, u vezi je i sa nižim tumorskim gradusom A2 karcinoma prostate. Pacijenti sa karcinomom prostate kliničkog stadijuma B su kandidati za radikalnu prostatektomiju.

Stadijumi C i D podrazumevaju tretman radioterapijom, pri čemu se nikada ne pristupa radikalnoj

prostaktetomiji. Oko 50-60% pacijenata C stadijuma već ima metastaze u regionalnim limfnim čvorovima u trenutku postavljanja dijagnoze. Više od 50% ovih pacijenata razvija metastaze u narednih 5 godina, a oko 75% njih umre u sledećih 10 godina. Udaljene metastaze se pojavljuju u okviru 5 godina u više od 85% pacijenata sa metastazama u regionalnim limfnim žlezdama, koji nisu ni na kakvoj terapiji. U pacijenata sa udaljenim metastazama, smrtni ishod je gotovo neizbežan u oko 15% u naredne 3 godine, u 80% u narednih 5 godina, odnosno u 90% u narednih 10 godina. Pacijenti kod kojih se nakon hormonske terapije razvije recidiv, umiru u sledećih nekoliko godina.

Slični podaci rezultat su i ovog istraživanja. Naime, u toku dvogodišnjeg trajanja istraživanja i prikupljanja materijala za analizu, dobijeni su podaci o smrtnom ishodu 3 (20%) pacijenata od ukupno 15 sa kliničkim stadijumom D, u prvih 12 meseci od momenta postavljanja dijagnoze.

Klinički stadijum je u dobroj pozitivnoj korelativnoj vezi ( $kk=0,254$  do  $0,334$ ) sa više Gleason score-om, što je u saglasnosti sa podacima iz literature [20, 23, 26, 27, 41, 46, 47], a zatim i sa I i II dominantnim histološkim gradusom.

Korelaciona analiza u okviru parametara neuroendokrine diferencijacije pokazuje da je najveći broj ćelija pokazao pozitivnost na sinaptofizin, sa kojim je ovaj stepen značajno i visoko povezan ( $kk=0,751$ ). To navodi na činjenicu da se u ovom istraživanju sinaptofizin pokazao kao najosetljiviji marker fokalne neuroendokrine diferencijacije. Većina autora u svojim istraživanjima kao najosetljiviji marker fokalne neuroendokrine diferencijacije, navodi hromogranin A [5, 21, 31, 53].

Posle sinaptofizina, na osnovu pokazane osetljivosti, kao markeri fokalne NED slede hromogranin A i serotonin, koji, takođe, umerenim i visokim koeficijentima korelacije ( $0,677$  i  $0,545$ ) govore u prilog fokalne neuroendokrine diferencijacije.

Međusobno su dobro povezani, na statistički značajnom nivou  $p<0,05$ , rezultati nalaza nivoa ekspresije imunoreaktivnosti na serotonin i sinaptofizin ( $kk=0,331$ ), što ukazuje na potrebu kombinovanja najmanje dva, a najoptimalnije tri markera fokalne neuroendokrine diferencijacije.

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da je fokalna neuroendokrina diferencijacija češća u androgen nezavisnim ADKP u odnosu na drugu grupu tumora (sa statističkom značajnošću prema stepenu NED: za hromogranin A -  $kk=0,677$ ; za serotonin -  $kk=0,545$ ; za sinaptofizin -  $kk=0,751$ ). Dobijeni rezultati u skladu su sa podacima iz literature. Gotovo svi autori su saglasni oko činjenice da je fokalna NED češća u androgen nezavisnim tumorima,

podržavajući ideju o ulozi neuroendokrinih ćelija u razvoju hormonski refraktorne bolesti [1, 3, 6, 7, 8, 13, 16, 21, 22, 24, 25, 49, 50, 52].

Obzirom na različitu prognozu u zavisnosti od toga koji je prvi, a koji drugi dominantni histološki gradus, posebno je korelisan ADKP Gleason score-a 7 (3+4) i ADKP Gleason score-a 7 (4+3), u odnosu na sve druge parametre.

Specifičnost korelacije ADKP Gleason score-a 7 (3+4) između parametara odnosi se na uzajamnu vezu parametara neuroendokrine diferencijacije. U slučaju ove grupe signifikantna pozitivna korelacija postoji između sinaptofizina i serotonina i hromogranina A ( $0,533$  i  $0,459$ ). Svi ovi pojedinačni markeri neuroendokrine diferencijacije u visokoj su i značajnoj povezanosti prema stepenu neuroendokrine diferencijacije.

U slučajevima obrnutih veličina dominantnih histoloških gradusa, odnosno Gleason score-a 7 (4+3), u odnosu na prethodno razmatranu tabelu, uočljiva je pojava visoke obrnuto proporcionalne povezanosti stepen ekspresije imunohistohemijskog bojenja na androgen u odnosu na stepen neuroendokrine diferencijacije ( $-0,764$ ), a posebno u odnosu na sinaptofizin ( $-0,990$ ).

Ovi rezultati u skladu su sa podacima iz literature, koji navode da je kod ADKP sa smanjenom ekspresijom na androgen, izraženiji stepen fokalne neuroendokrine diferencijacije [1, 3, 4, 30, 36, 37, 43, 50, 52].

Postoji značajna negativna korelacija markera fokalne neuroendokrine diferencijacije i Gleason score-a.

Svi dobijeni rezultat mogli bi se tumačiti i u skladu sa podacima iz literature, koji navode da adenokarcinomi prostate Gleason score-a 7 (4+3), imaju goru prognozu od istih Gleason score-a 7 (3+4) [4, 10, 30, 33, 36, 37, 43, 45, 51].

## ZAKLJUČAK

Adenokarcinomi prostate Gleason score-a 7 (4+3) pokazuju značajniju ekspresiju markera fokalne NED i smanjenu pozitivnost na androgen nego adenokarcinomi prostate Gleason score-a 7 (3+4), iz čega proizilazi zaključak da adenokarcinomi prostate Gleason score-a 7 (3+4) imaju bolju prognozu.

## LITERATURA

1. Abrahamsson PA: Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. *Prostate* 1999, 39: 135-148.
2. Adami HO, Norlen BJ et al: Long-term survival in prostate carcinoma, with special reference to age as a prognostic factor. *Scand J Urol Nephrol* 1986, 20:107-12.
3. Amorino GP, Parsons SJ: Neuroendocrine Cells in Prostate Cancer. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2004, Volume14 v14.i4.
4. Andren O, Fall K, Franzen L, et al. (2006) How well does the Gleason score predict prostate cancer death? A 20-year followup of a population based cohort in Sweden. *J Urol* 175:1337-1340.
5. Ather MH, Abbas F, Faruqi N, Israr M, Pervez S: Expression of pS2 in prostate cancer correlates with grade and Chromogranin A expression but not with stage. *BMC Urol* 2004, Dec 10;4 (1):14.

6. Bonaccorsi L, Muratori M, Carloni V, Zecchi S, Formigli L, Forti G, Baldi E: Androgen receptor and prostate cancer invasion. *Int J Androl* 2003 Feb;26(1):21-5.
7. Bonaccorsi L, Nosi D, Quercioli F, Formigli L, Zecchi S, Maggi M, Forti G, Baldi E: Prostate cancer: a model of integration of genomic and non-genomic effects of the androgen receptor in cell lines model. *Steroids*. 2008 Oct;73(9-10):1030-7.
8. Bonkhoff H: Neuroendocrine differentiation in human prostate cancer. Morphogenesis, proliferation and androgen receptor status. *Ann Oncol* 2001, 12 Suppl 2: S141- S144.
9. Cerović SJ, Brajković GR, Vukotić Maletić VD, Mičić SR: Neuroendocrine differentiation in prostate cancer. *Vojnosanit Pregl* 2004, Sep-Oct; 61(5):513-8.
10. Chan TY, Partin AW, Walsh PC, Epstein JI: Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. *Urology* 2000; 56:730-734.
11. Cohen MK, Arber DA, Coffield KS, Keegan GT, McClintock J, Speights VO Jr: Neuroendocrine differentiation in prostatic adenocarcinoma and its relationship to tumor progression. *Cancer* 1994 Oct 1;74(7):1899-903.
12. Cohen RJ, Gleason G, Haffjee Z: Neuroendocrine cells—a new prognostic parameter in prostate cancer. *Br J Urol* 1991, 68: 258-262.
13. Culig Z, Comuzzi B, Steiner H, Bartsch G, Hobisch A: Expression and function of androgen receptor coactivators in prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004 Nov;92(4):265-71.
14. Eble JN, Epstein JI: Stage A carcinoma of the prostate. In: *Pathology of the Prostate, Seminal Vesicles, and Male Urethra*, DG Bostwick, LM Roth, eds. Churchill Livingstone: New York, 1990, pp. 61-82.
15. Epstein JA, Jang XI: Prostate biopsy interpretation. *Biopsy Interpretation series*, third edition, Lippincott Williams&Wilkins, Wolters Kluwer Company, 2002.
16. Feldman BJ, Feldman D: The development of androgen-independent prostate cancer. *Nat Rev Cancer* 2001, 1:34-45.
17. Gleason DF: Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Path* 1992, 3:273-279.
18. Gleason DF: Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1966, 50: 125-128.
19. Greene DR, Wheeler TM, Egawa S, Dunn JK, Scardino PT: A comparison of the morphological features of cancer arising in the transition zone and in the peripheral zone of the prostate. *J Urol* 1991, 146: 1069-1076.
20. Grossfeld GD, Latini DM, Lubeck DP, Mehta SS, Carroll PR: Predicting recurrence after radical prostatectomy for patients with high risk prostate cancer. *J Urol* 2003 Jan;169(1):157-63.
21. Hammad A, Farhat A, Nuzhat F, Mohammad I and Shahid P: Correlation of three immunohistochemically detected markers of neuroendocrine differentiation with clinical predictors of disease progression in prostate cancer. *BMC Urol*. 2008; 8: 21.
22. Hansson J, Abrahamsson PA: Neuroendocrine pathogenesis in adenocarcinoma of the prostate. *Ann Oncol* 2001, 12 Suppl 2: S145-S152.
23. Haukaas SA, Halvorsen OJ, Daehlin L, Hostmark J, Akslen LA: Is preoperative serum prostate-specific antigen level significantly related to clinical recurrence after radical retropubic prostatectomy for localized prostate cancer? *BJU Int* 2006 Jan;97(1):51-5.
24. Heinlein CA, Chang C: Androgen receptor in prostate cancer. *Endocr Rev* 2004 Apr; 25(2):276-308.
25. Hirano D, Okada Y, Minei S, Takimoto Y, Nemoto N: Neuroendocrine differentiation in hormone refractory prostate cancer following androgen deprivation therapy. *Eur Urol* 2004, 45(5): 586-92.
26. Horiguchi A, Nakashima J, Horiguchi Y, Nakagawa K, Oya M, Ohigashi T, Marumo K, Murai M: Prediction of extraprostatic cancer by prostate specific antigen density, endorectal MRI, and biopsy Gleason score in clinically localized prostate cancer. *Prostate* 2003 Jun 15;56(1):23-9.
27. Humphrey PA: Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate, *Mod Pathol* 2004; 17(3):292-306.
28. Isshiki S, Akakura K, Komiya A, Suzuki H, Kamiya N, Ito H: Chromogranin a concentration as a serum marker to predict prognosis after endocrine therapy for prostate cancer. *J Urol* 2002, 167: 512-515.
29. Juan Rosai MD: *Ackerman's Surgical Pathology*, eight edition, Mosby St. Louis Baltimore, Boston, Philadelphia, 1996, 1221-1256.
30. Khoddami SM, Shariat SF, Lotan Y, et al. (2004) Predictive value of primary Gleason pattern 4 in patients with Gleason score 7 tumours treated with radical prostatectomy. *BJU Int* 94:42-46.
31. Komiya A, Suzuki H, Imamoto T, Kamiya N, Nihei N, Naya Y, Ichikawa T, Fuse H: Neuroendocrine differentiation in the progression of prostate cancer. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association* 2009;16(1):37-44.
32. Krijnen JL, Bogdanowicz JF, Seldenrijk CA, Mulder PG, van der Kwast TH: The prognostic value of neuroendocrine differentiation in adenocarcinoma of the prostate in relation to progression of disease after endocrine therapy. *J Urol* 1997, 158: 171-174.
33. Lau WK, Blute ML, Bostwick DG, Weaver AL, Sebo TJ, Zincke H: Prognostic factors for survival of patients with pathological Gleason score 7 prostate cancer differences in outcome between primary Gleason grades 3 and 4. *J Urol* 2001,166: 1692-1697.
34. Leong A, Cooper K, Leong FJ: *Manual of Diagnostic Antibodies for Immunohistology*, 1999, Greenwich Medical Media Ltd., Oxford University, London, England.
35. Lilleby W, Paus E, Skovlund E, Fossa SD: Prognostic value of neuroendocrine serum markers and PSA in irradiated patients with pN0 localized prostate cancer. *Prostate* 2001, 46: 126-133.



36. Makarov DV, Sanderson H, Partin AW, et al. (2002) Gleason score 7 prostate cancer on needle biopsy: Is the prognostic difference in Gleason scores 4 + 3 and 3 + 4 independent of the number of involved cores? *J Urol* 167:2440-2442.
37. Mijović M.: Fokalna neuroendokrina diferencijacija adenokarcinoma prostate u korelaciji sa histološkim gradusom, kliničkim stadijumom i preoperativnim vrednostima serumskog prostata specifičnog antigena, doktorska disertacija, 2010, Priština, Kosovska Mitrovica.
38. Murphy GP, Busch C, Abrahamsson PA, Epstein JI, McNeal JE, Miller GJ, Mostofi FK, Nagle RB, Nordling S, Parkinson C: Histopathology of localized prostate cancer. Consensus Conference on Diagnosis and Prognostic Parameters in Localized Prostate Cancer. Stockholm, Sweden, May 12-13, 1993. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1994, 162: 7-42.
39. Nikolić J, Mičić S: Tumori urogenitalnih organa, Radunić, Beograd, 2005, 3-140.
40. O Dowd GJ, Veltri RW, Craig Miller M, Strum SB: The Gleason score: a significant biologic manifestation of prostate cancer aggressiveness on biopsy. *PCRInsights* 2001; 4:
41. Ou YC, Chen JT, Yang CR, Cheng CL, Ho HC, Kao YL, Ko JL, Hsieh YS: Preoperative prediction of extracapsular tumor extension at radical retropubic prostatectomy in Taiwanese patients with T1c prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2002 May; 32(5):172-6.
42. Parkin DM.: Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001, 2: 533-543.
43. Rasiah KK, Stricker PD, Haynes AM, et al. (2003) Prognostic significance of Gleason pattern in patients with Gleason score 7 prostate carcinoma. *Cancer* 98:2560-256.
44. Rubin MA, Bismar TA, Curtis S, Montie JE: Prostate needle biopsy reporting, *Am J Surg Pathol* 2004; 28(7):946-952.
45. Sakr WA, Tefilli MV, Grignon DJ, Banerjee M, Dey J, Gheiler EL, Tiguert R, Powell IJ, Wood DP: Gleason score 7 prostate cancer: a heterogeneous entity? Correlation with pathologic parameters and disease-free survival. *Urology* 2000, 56: 730-734.
46. San Francisco IF, Regan MM, Olumi AF, DeWolf WC: Percent of cores positive for cancer is a better preoperative predictor of cancer recurrence after radical prostatectomy than prostate specific antigen. *J Urol* 2004 Apr; 171(4):1492-9.
47. Sebo TJ, Bock BJ, Chevillie JC, Lohse C, Wollan P, Zincke H: The percent of cores positive for cancer in prostate needle biopsy specimens is strongly predictive of tumor stage and volume at radical prostatectomy. *J Urol* 2000 Jan; 163(1):174-8.
48. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC.: Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990, 17: 337-347.
49. Suzuki H, Ueda T, Ichikawa T and Ito H: Androgen receptor involvement in the progression of prostate cancer. *Endocrine-Related Cancer* 2003, 10 (2) 209 -216.
50. Taplin ME, Balk SP: Androgen receptor: a key molecule in the progression of prostate cancer to hormone independence. *J Cell Biochem.* 2004 Feb 15;91(3):483-90.
51. Tefilli MV, Gheiler EL, Tiguert R, Sakr W, Grignon DJ, Banerjee M, Pontes JE, Wood DPJr: Should Gleason score 7 prostate cancer be considered a unique grade category? *Urology* 1999, 53: 372-377.
52. Wright ME, Tsai MJ and Aebersold R: Androgen Receptor Represses the Neuroendocrine Transdifferentiation Process in Prostate Cancer Cells. *Molecular Endocrinology* 2003, 17 (9): 1726-1737.
53. Yin Sun, Junyang Niu, Jiaoti Huang: Neuroendocrine differentiation in prostate cancer. *Am J Translational Res* 2009, 1(2):148-162.
54. Young RH, Srigley JR, Amin MB, Ulbright TM, Cubilla AL (2000). *Tumors of the Prostate Gland, Seminal Vesicles, Male Urethra and Penis (fascicle 28)*. 3rd Edition. AFIP: Washington, DC.

## ENGLISH

### PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF GLEASON SCORE 7 (3 +4) AND GLEASON SCORE 7 (4 +3) IN PROSTATIC ADENOCARCINOMA IN RELATION TO CLINICAL STAGE, ANDROGEN TISSUE STATUS AND DEGREE OF NEUROENDOCRINE DIFFERENTIATION

Mijović M.<sup>1</sup>, Vukićević D.<sup>1</sup>, Đerković B.<sup>1</sup>, Nedeljković V.<sup>1</sup>, Vitković L.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute of pathology, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

<sup>2</sup> Institute of histology, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

#### SUMMARY

Prognosis and choice of treatment of adenocarcinoma of the prostate (ADCP) directly depend on the numerous of predictive factors, among which the most important are summary histological tumor grade (Gleason score, which is the sum of the first and second dominant histological grade) and clinical stage. According to recent research these factors include androgen tissue status and degree of neuroendocrine differentiation. The importance of the first and second dominant histological grade becomes particularly important in ADCP Gleason score 7. Tumors with worse prognosis considered to be ADCP of higher Gleason score, the advanced clinical stage, androgen independent tumors and tumors that show a higher degree of neuroendocrine differentiation. The aim of the study

was to determine the predictive significance of ADCP Gleason score 7 (3 +4) and ADCP Gleason score 7 (4 +3) in relation to clinical stage, androgen tissue status and degree of focal neuroendocrine differentiation. The study included 33 ADCP of Gleason score 7, 26 (78.79%) ADCP 7 (3 +4) and 7 (21.21%) ADCP 7 (4 +3). All tumors are most often diagnosed with stage D2, when there are already distant metastases. ADCP of Gleason score 7 (4 +3) were diagnosed more often at this stage, among them there are more androgen independent tumors and they show a greater degree of focal neuroendocrine differentiation. All the results are in accordance with data from the literature suggesting that ADCP of Gleason score 7 (4 +3) have a worse prognosis than ADCP of Gleason score 7 (3 +4).  
**Keywords:** prostate adenocarcinoma, Gleason score, clinical stage, focal neuroendocrine differentiation, androgen status.

---

# KLINIČKE MANIFESTACIJE OSTEOARTRITISA KOLENIH ZGLOBOVA

## AUTORI

Nikolić G., Đorđević B.  
Interna klinika, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

## SAŽETAK

Osteoartritis kolena je degenerativno oboljenje čije su glavne karakteristike oštećenje i gubitak zglobne hrskavice, zgušnjavanje kosti neposredno ispod hrskavice (subhondralna kost) i hipertrofija kosti na rubovima zgloba. Klinički, OA kolena se, u zavisnosti od faze bolesti, ispoljava bolovima u degenerativno izmenjenom zglobu, ukočenošću, ograničenjem opsega pokreta, krepitacijama, izlivom u zglob, deformacijama i različitim stepenom upale. U radu je obrađeno 100 ispitanika i prezentovani su rezultati kliničkih manifestacija oboljenja, koji uključuju anamnestičke i objektivne parametre, sociodemografski status, radiološki nalaz i prisustvo komorbidnih stanja.

**Ključne reči:** osteoartritis kolena, kliničke manifestacije, rendgen kolena u OA.

## UVOD

“Osteoartritis obuhvata skup bolesti koje su rezultat mehaničkih i bioloških zbivanja koja destabiliziraju sintezu i degradaciju hondrocita i međucelijske supstance, a samim tim i subhondralne kosti. Može biti podstaknut nizom faktora, uključujući nasledne, razvojne, metaboličke i traumatske, a zahvata sve strukture diartrodijalnog zgloba” [1]. U OA kolena nastaju morfološke, biohemijske, molekularne i biomehaničke promene ćelija i međucelijske supstance koje dovode do stanjenja, fibrilacije, ulceracije i gubitka zglobne hrskavice, skleroze i eburnizacije subhondralne kosti, stvaranja osteofita i subhondralnih cisti.

Etiološki, OA kolena je multifaktorska bolest, nepoznatog uzroka koja uključuje biohemijske, metaboličke, endokrinološke uzročnike i uzročnike koji mogu biti modifikovani starošću, polom, naslednim i bihevioralnim uticajima [2,3,4]. Sekundarni OA kolena vezan je za poznati događaj ili bolest, a najčešće nastaje zbog promenjenih mehaničkih odnosa (npr. loše srasli ili intraartikularni prelomi, traume ili sumacija mikrotrauma, prekomerno opterećenje zgloba u nekim profesijama, gojaznost, slabost mekih tkiva, poremećena statika čitavog ekstremiteta, kongenitalne ili razvojne anomalije, a važnu ulogu imaju kako metabolički tako i endokrinološki faktori (ohronoza, akromegalija), neuropatske lezije, koštane, upalne neinfektivne reumatske bolesti, može se javiti nakon infekcije zgloba, krvne diskrazije, epifititisa i sl.4 Potrebno je što bolje razlučiti uzročnike koji uslovljavaju pojavu bolesti od uzročnika koji dovode do progresije bolesti. Iako ne postoji opšeprihvaćeni stav, u novije se vreme primećuje konceptualni pomak u smislu trenda da se termin “ faktori rizika “ sve više zamenjuje terminom “ uzroci “[5]. Uprkos nepoznavanju tačnog uzroka, više je studija pokazalo da je prekomerna

telesna težina jedan od najvažnijih faktora rizika za nastanak OA kolena, a i prediktor je progresije OA [6-9]. Gojaznost povećava dva do tri puta rizik od pojave osteoartritisa kolena u odnosu na osobe normalne telesne težine. Mehanizam delovanja debljine na razvoj osteoartritisa kolena nije potpuno jasan.1 U literaturi se, kao mogući mehanizam uticaja debljine na razvoj osteoartritisa, navodi da debljina povećava opterećenje na zglob što dovodi do abnormalnog naprezanja i destrukcije zglobne hrskavice i drugih struktura. Gojaznost deluje i indirektno na sistemske uzročnike uzrokujući bol, što rezultira nepokretnošću, lošom funkcijom mišića i slabijom ishranom zgloba kao još jednim mehanizmom razvoja OA [10-12]. Brojni, mahom noviji radovi upozoravaju da poremećeno izlučivanje adipokina u krv, koji mogu imati inflamatorni i modulirajući učinak na upalni proces, kao što su leptin, adiponektin i rezistin, što može biti mehanizam kojim u debelih ljudi masno tkivo deluje na razvoj OA [13-15].

Klinički, OA kolena se, u zavisnosti od faze bolesti, ispoljava bolovima u degenerativno izmenjenom zglobu, ukočenošću, ograničenjem opsega pokreta, krepitacijama, izlivom u zglob, deformacijama i različitim stepenom upale, ali bez sistemskih promena. OA kolena može nastati u jednom od 3 dela kolena: medijalni ili lateralni femorotibijalni deo ili patelofemoralni deo ili u sva tri dela istovremeno.6 Bol, kao prvi i osnovni simptom OA kolena, obično počinje postepeno i podmuklo i u početku čini najveće poteškoće nakon odmora, a vežbanjem nestaje .16 Znakovi OA kolena su promenljivi. U ranim stadijumima javljaju se tzv. mali simptomi, umor i bol, a u uznapredovalim slučajevima bolovi postaju jači, razvijaju se umerena, ređe jača hipotonija, hipotrofija ili atrofija mišića kvadricepsa, uglavnom zbog bolova i inaktiviteta. Ograničeno je pružanje i savijanje kolena, te se u ređim slučajevima razvija flek-

siona kontraktura kolena. Izliv u zglob je obično odsutan, ili neznatno izražen, mada ponekad može biti znatno veći. U težim slučajevima OA kolena mogu se naći znaci "mehaničkog" sinovitisa, trofične promene okolnih mišića i ograničena pokretljivost. Krepitacije su prisutne u ranom stadijumu bolesti. OA kolena češće je izražen na jednoj strani dovodeći sekundarno do razvitka genu varum ili valgus deformiteta [17,18]. Na medijalnoj strani kolena zbog nakupljanja masti stvaraju se elastični jastučići koji zglobovima daju zadebljali i kvrgast izgled liparthrosis genus. U žena su često uz OA kolena prisutne varikozne promene na potkolenicama-syn. arthrovaricosum. Rendgenološke promene na degenerativno obolelim kolenima se prezentuju kao asimetrično suženje međuzglobnog prostora različitog stepena uz pojavu osteofita, prisustvo subhondralne skleroze i prisustvo subhondralnih cisti. Laboratorijske analize: SE, KKS, biohemijske pretrage, analize urina su u granicama normale. Reuma faktor ( RF) i antinukleusna antitela (ANA) su negativni. To su i diferencijalno dijagnostički kriterijumi koji isključuju zapaljenske bolesti lokomotornog aparata.

Definitivno, osteoartritis kolena je najčešće hronično oboljenje zglobova srednje i starije životne dobi pojedinaca i često je povezan sa kratkoročnim i dugoročnim invaliditetom. S obzirom da veći deo stanovništva u razvijenim zemljama doživi ekstremnu starost, OA sve više preovlađuje i smatra se da će biti jedan od vodećih uzroka invaliditeta u budućnosti [19,20]. Prevalencija OA u istraživačkoj praksi zavisi od toga da li se dijagnoza postavlja na osnovu kliničkih manifestacija ili na osnovu radioloških promena. Procenjuje se da u razvijenim zemljama 27-44% populacije ima radiografske promene na zglobovima u smislu postojanja OA, dok njih 7-11% ima simptomatski OA [19-21]. Na osnovu rezultata 50-ogodišnje epidemiološke studije praćenja oboljevanja od OA može se zaključiti da od 100 osoba starijih od 65 godina, njih 60 ima patohistološke promene na osteoartritisom zahvaćenom zglobu (prema nalazima autopsije), 30 osoba ima radiografske promene, 15 ima simptome, a njih 5-8 će zatražiti lekarsku pomoć [18]. OA kolenih zglobova je jedan od najčešćih uzročnika bola [2,22]. Uzrok je onesposobljenosti u najmanje 10% osoba starijih od 60 godina [23].

## CILJ RADA

Proučiti kliničke manifestacije degenerativnog procesa na kolenim zglobovima, posebno sociodemografske karakteristike, kliničke parametare i radiološki nalaz.

## MATERIJAL I METODE

Istraživanje je dizajnirano kao prospektivna, klinička studija, po tipu studije preseka, metodom kontrolisanog kliničkog pretraživanja. Istraživanje je sprovedeno u Internoj klinici KBC Priština-Laplje Selo. Studijsku populaciju sačinjavaju pacijenti oboleli od osteoartritisa kolenih zglobova starosti iznad 40 godina. U istraživanje je uljučeno 100 pacijenata. Svi pacijenti su obrađivani onim redom kojim su pristizali bez randomizacije. Isključujući kriterijumi pri kliničkoj obradi bolesnika su bila sva stanja koja dovode do nepokretnosti donjih ekstremiteta ili abnormalnosti donjih ekstremita, degen-

erativni procesi na koštano-zglobnim strukturama donjih ekstremiteta i kičmenog stuba (izostavljajući kolena), bolesnici koji zahtevaju hospitalni tretman i oboleli od bilo koje sistemske bolesti vezivnog tkiva. Kod svih ispitanika sproveden je program ispitivanja koji uključuje: reumatološku anamnezu, reumatološki status, rendgenografiju kolena, rutinske laboratorijske analize (posebno SE, LE i LE formula), koje su određivane na spektrofotometrijskom analajzeru CIBA Exspress 550 standardnom laboratorijskom procedurom, Waaler Rose reuma faktor i CRP-Latex tehnikom. Svi pacijenti su kompletno klinički obrađeni. Za graduisanje rendgenoloških promena na osteoartritisom zahvaćenim kolenim zglobovima korišćena je Kellgren-Lawencova skala koja podrazumeva bodovanje i ocenjivanje rendgenoloških promena od 0-4. Gradus 0 predstavlja normalan radiografski nalaz, gradus 1 je neizvestan radiografski nalaz sumnjive signifikantnosti, kada se na načinjenoj radiografiji kolena uočavaju sitni osteofiti, gradus 2 opisuje minimalne promene u smislu postojanja formiranih osteofita, prisutne blage subhondralne skleroze, malih cisti, ali bez suženja međuzglobnog prostora, gradus 3 ocenjuje umerene promene, kada se na načinjenoj radiografiji kolena uočavaju osteofiti sa umerenim suženjem međuzglobnog prostora i gradus 4 opisuje ozbiljne promene sa velikim osteofitima, izraženo suženim međuzglobnim prostorom, izraženom subhondralnom sklerozom i prisutnim cistama.

Primarni dobijeni podaci analizirani su deskriptivnim statističkim metodama, metodama za testiranje razlike i metodama za ocenu povezanosti.

## REZULTATI

U prospektivnoj studiji sprovedenoj u Internoj klinici u Lapljem selu observirano je 100 bolesnika obolelih od osteoartritisa kolenih zglobova sa teritorije Kosova i Metohije, pri čemu svi ispitanici pripadaju seoskoj populaciji.

Tabela 1. Sociodemografske karakteristike ispitanika

Sociodemografske karakteristike	
Starost, a.s. ± SD	64.6 ± 8.4
Starost, n (%)	
41 - 50	5
51 - 60	28
61 - 70	41
71 - 80	24
> 81	2
Pol, n (%)	
Muški	25
Ženski	75
Zanimanje, n	
Radnici	24
Poljoprivrednici	4
Domaćice	60
Penzioneri	12

Od ukupnog broja ispitanika, 75% su ispitanici ženskog pola, a 25% ispitanici muškog pola. Starosna distribucija se kreće od 41 do 86 godina, sa prosečnom starosnom granicom 64,6 godina (uz SD 8,4). U odnosu na socijalni status, najviše je bilo nezaposlenih.

U okviru ispitivanja kliničkih karakteristika obuhvaćeni su sledeći parametri: anamnestičke karakteristike, klinički nalaz, fizičke karakteristike obolelih, prisustvo i učestalost komorbidnih stanja, radiološki nalaz na os-

teoartritičnim zglobovima kolena i biokemijski parametri. Svi ispitanici su terapijski tretirani ambulantno.

Tabela 2. Anamnestičke karakteristike

Anamnestička karakteristika	n
Bolovi u kolenima	100
Startni bolovi	100
Bolovi pri kretanju	99
Otežana aktivna pokretljivost	70
Dužina trajanja bolova	
Do 24 časa	8
Do 7 dana	16
Do 15 dana	23
Do mesec dana	38
Do dva meseca	11
Do tri meseca	4
Dužina trajanja bolesti	
Do 6 meseci	8
Do 1 godine	7
Do 2 godine	5
Do 5 godina	26
Do 10 godina	33
Do 15 godina	15
Do 20 godina	6
Hereditet	48

Može se zaključiti da svi ispitanici imaju bol kao osnovni simptom bolesti. Svi ispitanici imaju tzv. strtnu bol koja je karakterističan simptom u osteoartritisu kolenih zglobova. U 99% ispitanika prisutni su i bolovi pri kretanju. Ograničena aktivna pokretljivost je uočena u 70 bolesnika. Kod najvećeg broja ispitanika bolovi su trajali mesec dana do dana pregleda i sprovedenog istraživanja. S obzirom da je osteoartritis kolenih zglobova hronično oboljenje, kod najvećeg broja ispitanika bolest je trajala od 5 do 10 godina. Hereditet koji se odnosi na reumatsku patologiju bio je prisutan u skoro polovine ispitanika.

Tabela 3. Klinički nalaz

Klinička karakteristika	n
Otok zgloba	62
Ukočenost	64
Genus varum	68
Celulopatije	58
Varices cruris	45

Prikazana tipična fenomenologija koja se uočava prilikom objektivnog pregleda obolelih od osteoartritisa kolenih zglobova. Prisutna je ukočenost u 64 ispitanika. Otok zahvaćenog zgloba imala su 62 bolesnika. U 68 ispitanika su bili prisutni varum deformiteti kolenih zglobova. Celulopatije je imalo 58 ispitanika, a artrovarikozni sindrom 45 ispitanika.

Tabela 4. Fizičke karakteristike

Karakteristika	n
Telesna masa, a.s. ± SD	87.1 ± 9.8
Telesna visina, a.s. ± SD	170.4 ± 7.7
BMI, a.s. ± SD	30.0 ± 3.0
BMI	
18.5 - 24,9 - normalna t.t.	7
Od 25-29,9 - prekomerna t.t.	46
Gojaznost 1. stepena od 30 - 34,9	40
Gojaznost 2. stepena od 35 - 40	7

Može se konstatovati da od 100 ispitanika samo 7 ispitanika ima normalan indeks telesne mase, a ostali

ispitanici su gojazni. Uočeno je da u ispitivanoj grupi, zabeležena srednja vrednost telesne mase iznosi 87,1 kg (SD 9,8), telesne visine 170,4 cm (SD 7,7), a srednja vrednost indeksa telesne mase iznosi 30,0 kg/cm<sup>2</sup> (SD 3,0).

Tabela 5. Učestalost komorbidnih stanja

Komorbidno stanje	n
Hipertenzija	68
Koronarna bolest	13
HOBP	10
DM	21
GIS	
Gastritis erosiva	15
Ulcus b. duodeni	13

Komorbidna stanja u ispitivanoj grupi obolelih od osteoartritisa kolenih zglobova su: hipertenzija, koronarna bolest, hronična obstruktivna bolest pluća, diabetes melitus i oboljenja želudca, odn. erozivni gastritis i grizlica na dvanaestopalačnom crevu. Iz tabele se može uočiti da je najčešće komorbidno stanje u ispitivanoj grupi obolelih od osteoartritisa kolenih zglobova arterijska hipertenzija.

Tabela 6. Ispitanici prema radiološkom nalazu

Radiološki nalaz	n
Zahvaćenost kolenih zglobova Jedan zglob	8
Oba zgloba	92
Kellgren-Lawrencova skala	
gr 1-neizvestan	3
gr 2-minimalno	15
gr 3-umeren	62
gr 4-ozbiljan	20

Uočava se da je u 92 bolesnika degenerativni proces zahvatio oba kolena zgloba. Prema Kellgren-Lawrencovoj skali najčešće su zastupljene umerene radiološke promene, (u 62 ispitanika), gde se na radiografiji kolena uočavaju formirani osteofiti, umereno suženje međuzglobnog prostora i prisutna subhondralna skleroza.

Tabela 7. Ispitanici prema biokemijskim parametrima

Biohemijski parametar	Aritmetička sredina	SD
Glikemija	5.9	1.4
Urea	7.1	1.2
Kreatinin	81.1	13.3
Holest	5.9	1.2
Trigl	2.9	1.1
CK	158.5	21.1
ALP	233.5	35.3
CRP	3.3	1.2
SE	16.4	5.5
Hgb	142.5	6.0
Eritrociti	4.3	0.48
Leukociti	6.2	1.0
Monociti	0.04	0.02
Eozinofili	0.034	0.013
Limfociti	0.328	0.112

Prikazani biokemijski parametri su u granicama normanih vrednosti, osim srednjih vrednosti triglicerida 2,9 (SD 1,1). Napominjemo da su kod svih ispitanika, kao isključujući parametar, bile urađene Waaler Rose, reuma faktor, analize koje isključuju postojanje artritisa.

## DISKUSIJA

Ukupno 100 pacijenata je bilo uključeno u ovu prospektivnu studiju. Od ukupnog broja ispitanika, 75% su ispitanici ženskog pola, a 25% ispitanici muškog pola. Utvrđen je statistički značajno veći procenat ispitanika ženskog pola u studijskoj populaciji, što odgovara podacima iz literature da od OA kolena češće obolevaju pripadnice ženskog pola. Prosečna starosna granica u studijskoj populaciji iznosi 64,6 godina (uz SD 8,4). Najzastupljeniji su ispitanici starosne grupe od 61-70 godina (41%), dok je distribucija bolesti bila gotovo podjednaka u grupama od 51-60 godine starosti (28%) i iznad 71-e godine života (26%). Svega 5% ispitanika su pacijenti starosti od 41-50 godine. Danas je dobro poznato da OA kolenih zglobova može nastati u bilo kom periodu života nakon adolescentnog perioda, a da se njegova prevalenca povećava sa starošću [17,18]. U SAD, u periodu od 1995-2005 godine, broj obolelih od osteoartritisa kolenih zglobova je povećan sa 21 na skoro 27 miliona, što je posledica starenja stanovništva [24]. Procenjeno je da 12,1% odrasle populacije u Sjedinjenim Državama pati od bolova i funkcionalnih ograničenja uslovljenih osteoartritisom kolenih zglobova [25]. Imajući u vidu asocijaciju osteoartritisa i starosti, ove cifre će značajno porasti sa starenjem stanovništva u Sjedinjenim Američkim Državama i sa povećanjem dugovečnosti svetske populacije. Osteoartritisu kolenih zglobova se takođe pripisuje često odsustvo sa rada i invaliditet. U odnosu na socijalni status, najviše je bilo nezaposlnih. Naime, 60% su domaćice, a 12% su bili penzioneri. Radno aktivnih ispitanika je bilo 24%, a poljoprivrednika 4%. Poznate su i priznate konstatacije da od OA kolena češće obolevaju radno aktivni ljudi zbog prekomernog opterećenja zglobova u nekim profesijama i posledično izmenjenih mehaničkih odnosa u njima. Mnoge studije navode na zaključak da termin „opterećeni zglob“ obuhvata kako statički tako i dinamički udeo prekomerne ili neadekvatne upotrebe zglobova. S obzirom da se radi o seoskoj populaciji u ovom istraživanju, a domaćice obavljaju poljoprivredne poslove koji uključuju izvestan fizički napor i opterećenje kolenih zglobova, možemo reći da se navodi poklapaju sa literaturom [4]. U okviru ispitivanja kliničkih karakteristika obuhvaćeni su sledeći parametri: anamnestičke karakteristike, klinički nalaz, fizičke karakteristike obolelih, prisustvo i učestalost komorbidnih stanja, radiološki nalaz na osteoartritičnim zglobovima kolena i biohemijski parametri. Svi ispitanici su terapijski tretirani ambulantno. Anamnestički dobijamo podatke koji ukazuju na osnovnu tegobu koja pacijenta dovodi do lekara. Svi ispitanici imaju bol kao osnovni simptom bolesti. Takođe, kod svih pacijenata u studijskoj populaciji je prisutna tzv. startna bol koja je karakterističan simptom u osteoartritisu kolenih zglobova [16]. U 99% ispitanika prisutni su i bolovi pri kretanju. Ograničena aktivna pokretljivost je uočena u 70% bolesnika. Kod najvećeg broja ispitanika bolovi su trajali mesec dana do dana pregleda i sprovedenog istraživanja. S obzirom da je osteoartritis kolenih zglobova hronično oboljenje, kod najvećeg broja ispitanika bolest je trajala od 5 do 10 godina. Hereditet koji se odnosi na reumatsku patologiju bio je prisutan u skoro polovine ispitanika. U studijskoj populaciji se uočava tipična fenomenologija prilikom objektivnog pregleda obolelih od osteoartritisa kolenih zglobova. u 64 % ispitanika prisutna je ukočenost koja traje kraće od 30 min., odnosno prisutan je osećaj

nestabilnosti i nesigurnosti pri upotrebi zgloba [26]. Otok zahvaćenog zgloba imalo je 62% bolesnika. U 68% ispitanika bili su prisutni varum deformiteti kolenih zglobova. Celulopatije je imalo 58% ispitanika, a artrovarikozni sindrom 45% ispitanika. Lawrence i sar. navode da je OA kolena češće izražen na jednoj strani kolenog zgloba dovodeći sekundarno do razvitka genu varum ili valgus deformiteta [17,18]. Na medijalnoj strani kolena, zbog nakupljanja masti, stvaraju se elastični jastučići koji zglobu daju zadebljali i kvrgast izgled-lipathrosis genus. Takođe se u literaturi navodi da su često, uz OA kolena prisutne varikozne promene na potkolenicamsyn. arthrovaricosum [18]. Fizičke karakteristike studijske populacije zaslužuju posebnu pažnju. Naime, od 100 ispitanika samo 7 ispitanika ima normalan indeks telesne mase, a ostali ispitanici su gojazni. Od 93% gojaznih ispitanika, 46% obolelih ima prekomernu telesnu težinu, u 40% bolesnika sa osteoartritisom kolena je utvrđeno prisustvo gojaznosti prvog stepena, dok je gojaznost drugog stepena imalo je 7% ispitanika. Morbidna gojaznost nije zabeležena u ovoj studijskoj populaciji. U ispitivanoj grupi, zabeležena srednja vrednost telesne mase iznosi 87,1 kg (SD 9,8), telesne visine 170,4 cm (SD 7,7), a srednja vrednost indeksa telesne mase iznosi 30,0 kg/cm<sup>2</sup> (SD 3,0). Prekomerna težina je jedan od najvažnijih faktora nastanka OA kolena i faktor koji uslovljava progresiju OA kolena [1]. Gojaznost povećava opterećenje na zglob što dovodi do abnormalnog naprezanja i destrukcije zglobne hrskavice, indirektno deluje na sistemske uzročnike uzrokujući bol, što uslovljava slabiju pokretljivost, lošu funkciju mišića i slabiju ishranu zgloba, što sveukupno predstavlja osnovni mehanizam razvoja OA [10-12]. Komorbidna stanja u ispitivanoj grupi obolelih od osteoartritisa kolenih zglobova su: hipertenzija, koronarna bolest, hronična obstruktivna bolest pluća, diabetes melitus i oboljenja želudca, odn. erozivni gastritis i grizlica na dvanaestopalačnom crevu. Najčešće komorbidno stanje u ispitivanoj grupi obolelih od osteoartritisa kolenih zglobova je arterijska hipertenzija, prisutna u 68% ispitanika. U studijskoj populaciji 28% ispitanika je imalo oštećenje sluzokože GIS-a, 15% erozivni gastritis, a 13% ispitanika ulkusnu bolest duodenuma. S obzirom da je OA kolenih zglobova hronično oboljenje koje traje godinama, što je potvrđeno u ovoj studiji, česta je upotreba nesteroidnih antiinflamatornih lekova koji izazivaju oštećenje želudačne sluznice, te je zbog toga prisutan visok procenat ovog komorbidnog stanja. Diabetes melitus je prisutan u 21% bolesnika. Koronarna bolest je zabeležena u 13% obolelih, a najmanji broj ispitanika, 10%, je imalo hroničnu obstruktivnu bolest pluća. Što se tiče radioloških karakteristika na osteoartritisom zahvaćenim zglobovima kolena, može se uočiti da je u 92% bolesnika degenerativni proces zahvatio oba kolena zgloba. Prema Kellgren-Lawrencovoj skali najčešće su zastupljene umerene radiološke promene, (u 62% ispitanika), gde se na radiografiji kolena uočavaju formirani osteofiti, umereno suženje međuzglobnog prostora i prisutna subhondralna skleroza. U 20% obolelih opisane su izražene radiološke promene (gr.4), a u 15 % su te promene na radiografiji bile minimalne. Sumnjiva patologija na radiografiji kolena, koja je graduisana sa gr.1, zabeležena je u 3% ispitanika. Naši rezultati koreliraju sa rezultatima u literaturi, gde je u istraživanjima najčešće zastupljen radiološki nalaz gr.2 i 3.27-29 Prikazani biohemijski parametri su u granicama normanih vrednosti, osim srednjih vrednosti triglicerida 2,9 (SD

1,1). Napominjemo da su kod svih ispitanika, kao isključujući parametar, bile urađene Waaler Rose, reuma faktor, analize koje isključuju postojanje artritisa. Iz literature je poznato da su biohemijski parametri, posebno parametri koji ukazuju na inflamacijsko oboljenje zglobova u granicama normale. Povećane vrednosti triglicerida koreliraju sa gojaznošću, koja je statistički značajno prisutna u studijskoj populaciji.

## ZAKLJUČAK

Osteoartritis (OA) kolenih zglobova je oboljenje starije životne dobi koje se češće javlja u osoba ženskog pola. Aktivnosti koje zahtevaju prinudan položaj pri radu i koje podrazumevaju dodatno statičko i mehaničko opterećenje zglobova kolena uslovljavaju pojavu i progresiju degenerativnih promena na kolenim zglobovima. Česta je udruženost OA kolenih zglobova sa oboljenjima kardiovaskularnog sistema, posebno sa arterijskom hipertenzijom i oboljenjima koronarnih krvnih sudova. Gojaznost je prediktor pojave i pogoršanja OA kolenih zglobova. Ujedno je i faktor koji uslovljava pojavu lipartroze

kolenih zglobova. OA kolena čest je u pacijenata sa metaboličkim disbalansom. Prisustvo diabetes melitusa, gojaznosti i povišenih vrednosti triglicerida navodi na pretpostavku da se kod obolelih radi o insulinskoj rezistenciji i posledičnoj dislipidemiji. Visok je procenat varum deformiteta u obolelih od OA kolena. Bolovi i prisustvo tzv. startnih bolova su patognomonični znaci OA kolena. Oni su praćeni ukočenošću koja traje kraće od pola sata i uslovljavaju otežanu pokretljivost bolesnika. OA kolena je dugogodišnje, hronično oboljenje čije rendgenološke karakteristike koreliraju sa kliničkim nalazom.

Procena kliničkih manifestacija i radiološkog nalaza u OA kolena nudi uvid u potrebu za ranom dijagnostikom ovog oboljenja i potrebu za pravovremenim i adekvatnim lečenjem.

## LITERATURA

- Sharma L, Kapoor D. Epidemiology of osteoarthritis. U: Moskowitz RW, Altman RD, Hochberg MC, Buckwalter JA, Goldberg VM, ur. Osteoarthritis: diagnosis and medical/surgical management. Philadelphia: Saunders; 2007, str. 3.
- Scott DL, Brooks PM. Clinician's Manual on Osteoarthritis. London: Science Press Ltd; 2001, str. 1-8.
- D'Ambrosia RD. Epidemiology of osteoarthritis. Orthopedics 2005;28 (Suppl 2):s201-s205.
- Beary JF, Luggen ME. Osteoarthritis. U: Paget SA, Gibofsky A, Beary JF, Sculco TP, ur. Manual of rheumatology and outpatient disorders. Philadelphia: LWW; 2006, str. 381-93.
- Lequesne M. Cinquante ans d'artrose. U: Amor BP, Audran M, Ginies P i sur., ur. 50 ans de Rheumatologie. et l'avenir. Paris: Expanceience Lab; 2005, str. 100-18.
- Felson DT, Anderson JJ, Naimark A i sur. Obesity and knee osteoarthritis: The Framingham study. Ann Intern Med 1988;109:18-24.
- Reijman M, Belo JN, Lievense Am, Hazes JMW, Pols HAP, Bierma-Zeinstra SMA., Is BMI associated with the onset and progression of osteoarthritis of the knee and hip? Ann Rheum Dis 2005;64(Suppl 3);96.
- Holmberg S, Thelin A, Thelin N. Knee osteoarthritis and body mass index: a population-based case-control study. Scand Rheumatol 2005;34: 59-64.
- Gelber AC, Hochberg MC, Mead LA, Wang NY, Wigley FM, Klag MJ. Body mass index in young men and the risk of subsequent knee and hip osteoarthritis. Am J Med 1999;107:542-8.
- Messier SP. Osteoarthritis and the knee associated factors of age and obesity: effect on gait. Med Sci Sports Exerc 1994;26:1446-52.
- Das UN. Obesity, metabolic syndrome X and inflammation. Nutrition 2002;18:430-3.
- Hartz AJ, Fisher ME, Bril G i sur. The association of obesity with joint pain and osteoarthritis in the HANES data. J Chronic Dis 1989;39: 311-9
- Tong KM, Shieh DC, Chen CP i sur. Leptin induces IL-8 expression via leptin receptor, IRS-1, PI3K, Akt cascade and promotion of NF-kappaB/ p300 binding in human synovial fibroblasts. Cell Signal 2008;20: 1478-88.
- Lago R, Gomez R, Otero M i sur. A new player in cartilage homeostasis: adiponectin induces nitric oxide synthase type II and pro-inflammatory cytokines in chondrocytes. Osteoarthritis Cartilage 2008; 16:1101-9.
- Bastard JP, Maachi M, Lagathu C i sur. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation and insulin resistance. Eur Cytokine Netw 2006;17:4-12.
- Goupille P, Valat JP. Osteoarthritis - the scourge of modern times. U: Vignon E., ur. Osteoarthritis. Lab Pharmasci 2000;52-61.
- Moscovic RW (2009) The burden of osteoarthritis: clinical and quality- of - life issues. Am J Manag care 15; 223-229
- Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, Gabriel S, Hirsch R, Hochberg MC, Hunder GG, Jordan JM, Katz JN, Kremers HM, Wolfe F, National Arthritis Data Workgroup (2008) Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. Arthritis Rheumatism 58:26-35

19. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT i sur. The incidence and natural history of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum* 1995;38:1500-5.
20. Felson DT, „ Epidemiology of osteoarthritis”, in *Osteoarthritis*, K.D. Brandt, M. Doherty, and L.S. Lohmander, Eds. ,pp. 9-16, Oxford University Press, Oxford, UK, 2nd edition, 2003.
21. Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis in the middle-aged woman: The Chingford Study. *Arthritis Rheum* 1999;42:17-24.
22. Martin J, Meltzer H, Elliot D. OPCS surveys of disability in Great Britain. Report 1. The prevalence of disability among adults. London: Office of Population Censuses and Surveys, Social Survey Division, HMS; 1988.
23. World Health Organisation. Global economic and health care burden of musculoskeletal diseases.
24. Rat AC, Coste J, Pouchot J, Baumann M, Spitz E, Retel-Rude N, Le Quintrec JS, Dumont-Fischer D, Guillemin F (2005) OAKHQOL: a new instrument to measure quality of life in knee and hip osteoarthritis. *J Clin Epidemiol* 58:47-55
25. Dillon CF, Rasch EK, Gu Q, Hirsch R. Prevalence of knee osteoarthritis in the United States: arthritis data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1991-1994. *J Rheumatol.* 2006.
26. Oliveira SA, Felson DT, Reed JI, Cirillo PA, Walker AM. Incidence of symptomatic hand, hip and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis Rheum* 1995;38:1134-41.
27. S. Ay and D. Evcik, “Effectiveness of pain, disease severity and radiological grading on disability of daily living activities in knee osteoarthritis,” *Romatizma*, vol. 23, no. 1, pp. 14-17, 2008.
28. T. N. Rupprecht, F. Oczipka, C. L`uring, P. H. Pennekamp, and J. Grifka, “Is there a correlation between the clinical, radiological and intrasurgical findings of osteoarthritis of the knee? A prospective study on 103 patients,” *Zeitschrift fur Orthopadie und Unfallchirurgie*, vol. 145, no. 4, pp. 430-435, 2007.
29. H. J. Kellgren and S. J. Lawrence, “Radiological assessment of osteoarthritis,” *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 16, pp. 494-501, 1967.

## ENGLISH

### CLINICAL MANIFESTATIONS OF OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE JOINTS

Nikolić G., Đorđević B.

Medical faculty, University of Pristina, Kosovska Mitrovica

#### SUMMARY

Osteoarthritis of joints is a degenerative disease whose main characteristics are damage and loss of articular cartilage, thickening of the bone just beneath the cartilage (subchondral bone) and hypertrophy of bone at the edges of the joint. Clinically, OA of joints knees, depending on the stage of the disease, manifested by pain in degenerative altered joint, stiffness, restricted range of motion, precipitation, joint effusion within deformations, and varying degrees of inflammation. In this research were involved 100 patients and presented the results of the clinical manifestations of the disease, including amnesics and objective parameters, demographics status, radio-logical findings and the presence of co morbid conditions.

**Keywords:** osteoarthritis of the knee, clinical manifestations, X-ray of the knee OA.



# DNK IDENTIFIKACIJA ŽRTAVA ORUŽANIH SUKOBA I MASOVNIH KATASTROFA

## AUTORI

Matejić S.<sup>1</sup>, Miletić M.<sup>1</sup>, Milošević M.<sup>1</sup>, Jakšić V.<sup>1</sup>, Filipović T.<sup>1</sup>, Šaranović M.<sup>1</sup>, Deletić N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

<sup>2</sup> Poljoprivredni fakultet, Univerzitet u Prištini

## SAŽETAK

Nakon oružanih sukoba koji su se devedesetih godina XX veka odvijali na teritoriji bivše SFR Jugoslavije, poseban izazov predstavlja identifikacija žrtava rata. U radu je dat detaljan opis procesa identifikacije ekshumiranih posmrtnih ostataka. Jedan od ciljeva rada predstavlja i poređenje rezultata analize DNK i klasičnih forenzičkih metoda identifikacije. Ovaj rad se odnosi na identifikaciju posmrtnih ostataka koji su ekshumirani na Kosovu i Metohiji u periodu od 2001-2012. godine, a koji pripadaju Srbima i drugim nealbanskim nacionalnim zajednicama (Crnogorci, Bošnjaci, Romi, Goranci i dr.) i u znatno manjem broju Albancima, koji su takođe stradali u ratnom i posleratnom periodu. Iskustva ovog procesa kao i iskustva drugih država pokazuju da postoji potreba za organizovanjem odgovarajuće službe za identifikaciju posmrtnih ostataka nepoznatog identiteta u Srbiji, da bi se na efikasan način moglo reagovati u slučaju velikih nesreća.

**Cljučne reči:** identifikacija, ekshumacija, posmrtni ostaci, Kosovo i Metohija.

## UVOD

Izazovi u identifikaciji u poslednjih dvadesetak godina doveli su do značajnih napredaka u ovoj oblasti. Najpoznatije masovne identifikacije iz kojih se mogu izvesti i značajne pouke su one posle napada na Svetski trgovinski centar (WTC) 11. septembra 2001. godine (US NIJ, 2006), cunamija 2004. godine u Indijskom okeanu (Deng et al., 2005), kao i iskustva identifikacije posmrtnih ostataka nakon oružanih sukoba u Hrvatskoj i Bosni i Hercegovini (Anđelinović et al., 2005) i na Kosovu i Metohiji (Dobričanin i sar., 2001; Matejić, 2005). Nakon oružanih sukoba koji su se devedesetih godina XX veka odvijali na teritoriji bivše SFR Jugoslavije, poseban izazov predstavlja identifikacija žrtava rata, ratnih i posleratnih zločina, sahranjenih u pojedinačnim grobnim mestima i u masovnim grobnicama, kada se ekshumacija vrši više godina posle njihove smrti, a često se radi i o sekundarnim ili tercijernim grobnicama.

Nakon raspada Jugoslavije i oružanih sukoba koji su sledili taj raspad, oko 40.000 osoba se vodilo kao nestalo, uz pretpostavku da su mrtve. Ovaj broj nestalih se odnosi na konflikte u Hrvatskoj, Bosni i Hercegovini, na Kosovu i Metohiji, kao i na sukob niskog intenziteta u BJR Makedoniji 2001. godine. Prema podacima Međunarodne komisije za nestala lica (ICMP), od približno 40.000 osoba nestalih na prostoru bivše Jugoslavije, procenjuje se da je 30.000 lica nestalo u Bosni i Hercegovini, 5.500 lica u Hrvatskoj, 4.400 lica na Kosovu i Metohiji, te 23 osobe u BJR Makedoniji (<http://www.ic-mp.org/>).

Međunarodna komisija za nestala lica (ICMP) je 2004. godine navela da su dotada ekshumirani posmrtni

ostaci pohranjeni u 12.000 do 13.000 vreća za tela. Najmanje 5.000 setova posmrtnih ostataka je još uvek bilo neidentifikovano, dok su lokacije potencijalnih grobnica bile istraživane svakog meseca i broj ekshumiranih posmrtnih ostataka se stalno povećavao (Matejić, 2005). Danas se broj nestalih lica u regionu procenjuje na blizu 14.000, od čega približno 10.000 u Bosni i Hercegovini, 2.000 u Hrvatskoj, 1.900 na Kosovu i Metohiji i 13 lica u BJR Makedoniji (<http://www.ic-mp.org/>).

Identifikacija primenom tradicionalnih forenzičkih metoda je otežana zbog stanja u kojem se nalaze posmrtni ostaci i usled nedostatka medicinskih i zubnih kartona koji sadrže detaljne podatke. Procenjeno je da bi primenom klasičnih forenzičkih metoda (obdukcija), čak i kada se one kombinuju sa pouzdanim antemortem podacima (fizičke karakteristike, odeća, nakit i sl.), bila moguća identifikacija samo 5-8% žrtava pada Srebrenice 1995. godine (Matejić, 2005; Huffine et al., 2007).

Klasične forenzičke metode uključuju prikupljanje i analizu antemortem podataka i ličnih predmeta, kao i antropološke metode. Ipak, uzimajući u obzir način na koji su ljudi umrli, naknadno premeštanje posmrtnih ostataka i činjenicu da je od njihove smrti po pravilu protekao znatniji vremenski period, prilikom identifikacije posmrtnih ostataka nije se moguće osloniti samo na ove metode. Uspešnost identifikacije posmrtnih ostataka je znatno poboljšana primenom najnovijih otkrića u oblasti analize DNK.

Pri identifikaciji posmrtnih ostataka, DNK profil iz uzorka kostiju upoređuje se sa DNK profilom uzorka krvi uzetog od člana porodice nestale osobe. Uzorke krvi prihvata stručno osoblje koje odlazi kod porodica ili srod-

nici dolaze u ICMP-eve centre. Da bi se zaštitio identitet osobe koja je uz pismeni pristanak dala krv, na kartice se stavlja šifra (barkod) koja se može samo kompjuterski pročitati, tako da imena i etničko poreklo davalaca ostaje nepoznato za osoblje koje radi DNK analizu (Huffine et al., 2001).

Kod posmrtnih ostataka koji su ekshumirani nakon dužeg vremena, često nije moguće izvesti analizu standardnih hipervarijabilnih STR lokusa u jedarnoj DNK, pa je neophodno vršiti analizu markera u mitohondrijalnom genomu (Marjanović et al., 2007). Problemi sa kojim se forenzički stručnjaci najčešće sreću, kada rade sa DNK ekstrahovanom iz uzoraka kostiju i zuba posmrtnih ostataka ekshumiranih iz masovnih grobnica ili žrtava masovnih katastrofa, su degradacija i kontaminacija DNK. Od kada je primena metoda na bazi PCR omogućila da ekstremno male količine DNK izolovane iz kostiju ili zuba budu analizirane, bilo je više pokušaja da se identifikuju nepoznati skeletni ostaci, pomoću komparativne genetičke analize sa njihovim pretpostavljenim srodnicima (Hagelberg et al., 1989; 1991; Gill, 1994). Svakodnevno se razvijaju i ispituju metode izolacije i analize DNK iz veoma starih skeletnih uzoraka, pa je uspešno izvedena i analiza Y-STR markera DNK izolovane iz skeletnih ostataka iz sedmog veka (Vanek et al., 2009).

## CILJ RADA

Na području Kosova i Metohije je proteklih godina obavljena ekshumacija posmrtnih ostataka iz nekoliko masovnih grobnica i brojnih pojedinačnih grobnih mesta. Ovaj rad se odnosi na identifikaciju posmrtnih ostataka koji su ekshumirani na Kosovu i Metohiji u periodu od 2001-2012. godine, a koje pripadaju Srbima i drugim nealbanskim nacionalnim zajednicama (Crnogorci, Bošnjaci, Romi, Goranci i dr.), i u znatno manjem broju Albancima koji su takođe stradali u ratnom i posleratnom periodu. Cilj ovog rada je sagledavanje nekih aspekata procesa identifikacije ekshumiranih posmrtnih ostataka uslovljenih specifičnostima dešavanja i područja. Jedan od ciljeva predstavlja i poređenje rezultata analize DNK iz klasičnih forenzičkih metoda identifikacije.

## MATERIJAL I METODE

Proces ekshumacije posmrtnih ostataka i identifikacije žrtava započet je praktično još tokom samog oružanog sukoba, ali je njegov pun zamah usledio nakon uspostavljanja UN administracije na Kosovu i Metohiji. U početku, tokom 1999. i 2000. godine, najveći broj identifikovanih žrtava pripadao je Albanskoj etničkoj grupi, a zatim je, praktično od proleća 2002. godine započeta identifikacija žrtava koje su pripadale drugim etničkim grupama, pre svega Srpskoj.

Pregled ekshumiranih posmrtnih ostataka obavljan je u Uredu za nestala lica i forenziku - OMPF (Office on Missing Persons and Forensics). Ovu instituciju je juna 2002. godine formirala Misija na Kosovu Ujedinjenih Nacija (UNMIK) i ona je funkcionisala u okviru te misije pod nazivom UNMIK-OMPF do 9.12.2008. godine, kada je prešla pod nadležnost misije Evropske Unije EULEX, pod nazivom EULEX-OMPF. Sedište OMPF i centar za obdukcije se nalazi u Prištini, pa su i obdukcije vršene tamo.

Prilikom pregleda posmrtnih ostataka vršena je njihova analiza uz učešće specijalista za sudsku medicinu i antropologa. Takođe, vršen je pregled odeće i ličnih predmeta nađenih uz posmrtnu ostatke, njihovo pakovanje i obeležavanje istom oznakom kojom je označen i leš na kome su, ili pored koga su, pronađene. Kod skeletisanih leševa je obavljan i antropološki pregled. Celokupni postupak je dokumentovan fotografijama i video zapisima. Po potrebi su korišćene i radiografske metode.

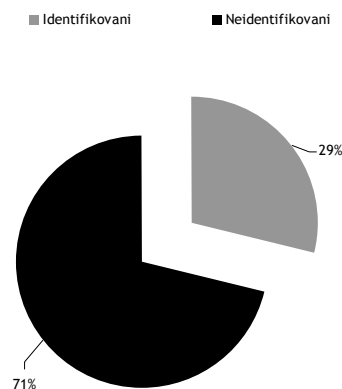
Uzimani su uzorci biološkog materijala za DNK analizu, najvećim delom iz dugih kostiju, zuba, lobanjskih kostiju ili rebara, a obrađivani su u laboratorijama ICMP-a. Od porodica nestalih lica u vezi sa oružanim sukobom na Kosovu i Metohiji, u saradnji sa Međunarodnim komitetom Crvenog krsta i drugim organizacijama, prikupljeni su tzv. ante mortem podaci. (AM podaci) Uporedo sa prikupljanjem AM podataka, od srodnika nestalih lica uzimani su referentni uzorci krvi za DNK analize.

Čitav postupak analize DNK uzorkovane iz neidentifikovanih posmrtnih ostataka, analize referentnih uzoraka DNK srodnika nestalih lica i veštačenje dobijenih rezultata je bio sproveden u organizaciji ICMP-a i bio je u potpunosti u odgovornosti ove institucije.

## REZULTATI

Ukupan broj obdukovanih tela je bio veći od broja ekshumiranih, jer je kod 51 tela ekshumacija obavljena bez prisustva naših stručnjaka, ali su oni bili uključeni u ostale etape procesa. Od ukupnog broja obdukovanih (469), u ispitivanom periodu je identifikovano njih 340, dok je 136 tela ostalo neidentifikovano, što čini gotovo trećinu od ukupnog broja tela (grafikon 1).

Grafikon 1. Učešće identifikovanih lica u ukupnom broju ekshumiranih posmrtnih ostataka

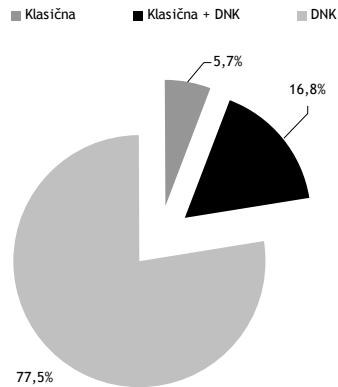


Učešće identifikovanih osoba u ukupnom broju osoba koje su nestale je mnogo manje i za to postoje brojni razlozi. Međutim, analiza faktora zbog kojih, bar za sada, nije moguće pronaći i identifikovati veći broj nestalih osoba predstavlja posebnu temu, pa se time ovde nećemo baviti.

Identifikacija primenom tradicionalnih forenzičkih metoda je otežana zbog stanja u kojem se nalaze posmrtni ostaci i usled nedostatka medicinskih i zubnih ka kartona koji sadrže detaljne podatke. Klasične forenzičke metode uključuju prikupljanje i analizu antemor-

tem podataka i ličnih predmeta, kao i antropološke metode. Ipak, uzimajući u obzir način na koji su ljudi umrli, naknadno premeštanje posmrtnih ostataka i činjenicu da je od njihove smrti po pravilu protekao znatniji vremenski period, prilikom identifikacije posmrtnih ostataka nije se moguće osloniti samo na ove metode. Uspješnost identifikacije posmrtnih ostataka je znatno poboljšana primenom najnovijih otkrića u oblasti analize DNK.

Grafikon 2. Učešće primenjenih metoda identifikacije



Na samom početku (do prve polovine 2003.), uzorci DNK su uzimani kao dopuna, kada klasične metode nisu omogućavale sigurnu identifikaciju, zatim kao jedini metod kada klasična identifikacija nije bila moguća ili na zahtev porodice radi potvrde identiteta. Kasnije je DNK identifikacija bila obavezna. Tako je kod 32 osobe

obavljena klasična identifikacija, a kod 43 osobe je DNK identifikacija rađena kao dopuna klasičnoj. Naknadno je 13 porodica tražilo DNK analizu za potvrdu identiteta, tako da je na kraju kod 19 lica rađena samo klasična identifikacija, kod 56 lica i klasična i DNK identifikacija, dok je kod ostalih 260 lica DNK analiza bila metod izbora (grafikon 2).

Ipak, važnost klasičnih metoda identifikacije ne treba dovoditi u pitanje, pa su one primenjivane kada god je to bilo moguće. U 14 slučajeva, kada je rezultat DNK analize bio suspektan, ali inkonkluzivan (verovatnoća podudaranja 96-99.9%), potvrda identiteta je upravo obezbeđena klasičnim metodama.

## ZAKLJUČAK

Ekshumacija i identifikacija posmrtnih ostataka počela je još tokom oružanog sukoba, nastavljena je velikim intenzitetom neposredno po uspostavljanju UN administracije u pokrajini, a od kraja 2001. godine, među identifikovanim žrtvama dominiraju osobe nealbanskog porekla - Srbi, Crnogorci, Romi i dr.

Klasičnim metodama je identifikovano 32 osobe. Kod ostalih 437 ekshumiranih tela, analiza DNK je bila osnovna metoda identifikacije.

Identifikovano je manje od trećine ukupnog broja nestalih lica (prema nekim podacima manje od četvrtine).

DNK analiza predstavlja „zlatni standard“ u identifikaciji posmrtnih ostataka osoba stradalih tokom oružanih sukoba ili u vezi sa drugim masovnim katastrofama.

## LITERATURA

1. Amnesty International (2009): Sahranjivanje prošlosti: deset godina nekažnjavanja za otmice i nestanke na Kosovu. Amnesty International, specijalni izveštaj EUR 70/07/2009 (dostupan na adresi: [www.amnesty.org](http://www.amnesty.org)).
2. Andelinović, S., Sutlović, D., Erceg, Ivković, I., Skaro, V., Ivković, A., Paić, F., Rezić, B., Definis-Gojanović, M., Primorac, D. (2005): Twelve-year experience in identification of skeletal remains from mass graves. *Croat. Med. J.*, 46(4):530-539.
3. Deng, Y.J., Li, Y.Z., Yu, X.G., Li, L., Wu, D.Y., Zhou, J., Man, T.Y., Yang, G., Yan, J.W., Cai, D.Q., Wang, J., Yang, H.M., Li, S.B., Yu, J. (2005): Preliminary DNA identification for the tsunami victims in Thailand. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics / Beijing Genomics Institute*, 3(3):143-157.
4. Matejić, S. (2005): Sudskomedicinska identifikacija leševa klasičnim metodama i metodom DNK - uporedna analiza. Doktorska disertacija. Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet, Kosovska Mitrovica.
5. Deletić, N. (2009): Uvod u molekularnu genetiku. Univerzitet u Prištini, Poljoprivredni fakultet Zubin Potok - Lešak.
6. Dobričanin, S., Matejić, S., Milošević, M., Jakšić, V. (2001): Sudsko-medicinska ekspertiza u slučaju Klečka. *Praxis medica*, 31(1-2 Suppl.):11-14.
7. Matejić, S. (2005): Sudskomedicinska identifikacija leševa klasičnim metodama i metodom DNK - uporedna analiza. Doktorska disertacija. Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet, Kosovska Mitrovica.
8. Huffine, E., Crews, J., Kennedy, B., Bomberger, K., Zinbo, A. (2001): Mass identification of persons missing from the break-up of the former Yugoslavia: Structure, function, and role of the international commission on missing persons, *Croat. Med. J.*,
9. UNMIK (2008): UNMIK fact sheet February 2008. (dostupan na: <http://unmikonline.org>)
10. US National Institute of Justice Special Report (2006): Lessons learned from 9/11: DNA identification in mass fatality incidents. U.S. Department of Justice, Office of Justice Programs, Washington DC, USA..

**DNA IDENTIFICATION OF WAR AND MASS CATASTROPHIES VICTIMS****Matejić S.<sup>1</sup>, Miletić M.<sup>1</sup>, Milošević M.<sup>1</sup>, Jakšić V.<sup>1</sup>, Filipović T.<sup>1</sup>, Šaranović M.<sup>1</sup>, Deletić N.<sup>2</sup>**<sup>1</sup> Medical faculty, University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia<sup>2</sup> Faculty of Agriculture Lesak, University of Pristina**SUMMARY**

After the armed conflicts throughout the nineties of the twentieth century occurred in former Yugoslavia, identification of war victims is a challenging task. This paper gives a detailed description of exhumed remains identification process. One of the study objectives has been a comparison between DNA results and traditional forensic identification methods. This paper deals with the identification of human remains that were exhumed in Kosovo and Metohia in the period 2001-2012, belonging to Serbs and other non-Albanian ethnic communities (Montenegrins, Bosniaks, Roma, Gorani, and others), as well as much lower number of Albanians who were also killed during the war and post-war period. The experience of this process and the experience of other countries show that there is a need to organize appropriate services for identification of human remains in Serbia, capable to react effectively in case of mass disaster.

**Keywords:** identification, exhumation, human remains, Kosovo and Metohia

# ELEKTROKARDIOGRAFSKE PROMENE KOD BOLESNIKA SA AKUTNIM INFARKTOM MIOKARDA U KASNOJ HOSPITALNOJ FAZI

## AUTORI

Marčetić Z., Sovtić S., Šipić M., Perić V., Lazić S.  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

## SAŽETAK

Jedna od mogućnosti za procenu veličine oštećenja miokarda u akutnom infarktu (AIM) jesu elektrokardiografske (EKG) promene, formiranje QS formacije (EKG znaci ožiljnih promena). Ovo istraživanje koje je obuhvatilo tri grupe bolesnika koji su u AIM primali trombolitičku terapiju, nitrate ili beta blokatore, imalo je za cilj da analizom 12-odvodnog EKG-a upoređivanjem utvrdi razliku između ovih terapijskih grupa u vrednosti QRS skora, ali i da ukaže na učestalost periinfarktne srčane insuficijencije u terapijskim grupama, a u odnosu na posmatrana EKG obeležja. Utvrđena je statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u odnosu na zastupljenost QS formacije, a jednako analiza QRS skora pokazuje značajno manje vrednosti QRS skora kod bolesnika sa AIM lečenih trombolitičkom terapijom. Ova razlika u odnosu na druge terapijske grupe ukazuje na manji stepen oštećenja miokarda za vreme AIM u grupi bolesnika lečenih trombolitičkom terapijom.

**Ključne reči:** akutni infarkt miokarda, elektrokardiografija.

## UVOD

Nakon akutne faze infarkta miokarda (AIM) procena veličine (težine) oštećenja srca infarktom je osnova za predviđanje daljeg toka bolesti, procenu ugroženosti bolesnika uključujući i mogućnost fatalnog završetka i naprasne srčane smrti. Otuda je poznavanje i usavršavanje postojećih i otkrivanje novih još specifičnijih načina za utvrđivanje prognoze, odnosno predviđanje srčane smrti, od izvanrednog značaja za prevenciju.

Jedna od mogućnosti je procena veličine oštećenja miokarda na osnovu elektrokardiografskih (EKG) promena, formiranja QS formacije (EKG znaci ožiljnih promena). Gubitak R i razvoj Q zupca se uobičajeno smatra znakom odsustva cirkulacije (reperfuzije u AIM) i formiranja nekrotičnog područja, mada je danas poznato da ove promene nisu specifične samo za infarkt miokarda. Razvoj Q, a i smanjenje amplitude R zupca nije vremenski paralelno procesu nekroze. Poznato je da postoji slaba korelacija između EKG nalaza i podataka dobijenih na obdukciji [1]. Moguće je postojanje prikivenih Q zubaca, čija incidencija u AIM još nije poznata. Jedna od takvih situacija je AIM prednjeg i posterolateralnog zida, što kao rezultat može da ima normalne pre-kordijalne odvode [1].

Postoje eksperimentalni dokazi da EKG promene karakteristične za miokardnu nekrozu mogu da kasne satima nakon anatomske nekroze. Evolucija EKG znakova nekroze zavisi od miokardne perfuzije. Brza reperfuzija nakon početka akutnog koronarnog događaja ubrzava i pojavu Q zupca i smanjenje amplitude R zupca, što se

smatra posledicom ispiranja produkata (uključujući i elektrolite), miokardne ishemije i nekroze. To znači da odsustvo Q zupca u prvim satima nakon okluzije koronarne arterije ne isključuje mogućnost da je ishemijsko oštećenje već odmaklo do ireverzibilnog stanja. Zbog pozitivnog odnosa između stepena perfuzije i EKG znakova nekroze, njihova pojava u prisustvu inkompletne koronarne opstrukcije se može očekivati ranije nego kod kompletne okluzije koronarne arterije [2,3], što važi i za povećanje koncentracije kardiospecifičnih enzima u krvi [4].

## CILJ RADA

Ovo istraživanje koje je obuhvatilo tri grupe bolesnika koji su u akutnoj fazi infarkta miokarda primali trombolitičku terapiju, nitrate ili beta blokatore, imalo je za primarni cilj da analizom 12-odvodnog EKG-a upoređivanjem utvrdi razliku između ovih terapijskih grupa u vrednosti QRS skora, ali i da ukaže na učestalost periinfarktne srčane insuficijencije u terapijskim grupama kao indikatora veličine oštećenja miokarda, a u odnosu na posmatrana EKG obeležja. Cilj rada je i da podseti na značaj EKG-a u proceni veličine infarktom izazvanog oštećenja miokarda i ugroženosti bolesnika.

## MATERIJAL I METODE

Ovim istraživanjem obuhvaćeno je 228 bolesnika koji su lečeni zbog AIM u koronarnoj jedinici (KJ) Interne

klinike KBC-a u Prištini. Dijagnoza AIM postavljena je na osnovu tri kriterijuma: anamnestički podaci o anginoznom bolu, EKG promene karakteristične za AIM i najmanje dvostruki porast kardiospecifičnih enzima u serumu.

Posmatrani bolesnici su podeljeni u tri grupe. Prvu grupu (grupa A) činilo je 70 bolesnika koji su primili trombolitičku terapiju - intravensku infuziju streptokinaze od 1500000 i.j. sa 200 ml fiziološkog rastvora tokom 30-45 minuta. Kod ovih bolesnika terapija je nastavljena u vidu i.v. infuzije heparina, a brzina infuzije je podešavana pomoću infuzione pumpe tako da parcijalno trombolastinsko vreme koje je kontrolisano na 24 časa bude 1.5-2.5 puta duže od kontrolnih vrednosti. Počev od trećeg dana lečenja započinjalo se sa uvođenjem oralnih antikoagulantnih preparata čija je doza prilagođavana vrednostima protrombinskog vremena tako da vrednosti budu u rasponu 15-30% u odnosu na kontrolne vrednosti. Druge dve grupe činili su bolesnici kod kojih streptokinaza nije data zbog postojanja neke od poznatih kontraindikacija, odnosno kod kojih je rizik koji je povezan sa trombolitičkom terapijom bio veći od eventualne koristi. Drugu grupu (grupa B) je činilo 60 bolesnika koji su u akutnoj fazi infarkta miokarda primali beta blokator i to metoprolol po standardnom protokolu: 5 mg i.v. svaka 2 minuta u tri doze a zatim 50 mg per os svakih 6 sati u toku 48 sati i nakon toga 50 mg na 12 sati. Treću grupu (grupa C) činilo je 98 bolesnika kod kojih je lečenje AIM započinjano infuzijom nirmirina u dozi od 15 mg u 500 ml 5% glukoze. Infuzija je po potrebi kontinuirano nastavljena sledeća 2-3 dana. Nakon toga nastavljena je terapija tabletama preparata izosorbidmononitrata. U pitanju su bolesnici kod kojih se terapija razlikovala u inicijalnoj, hiperakutnoj fazi infarkta miokarda (vreme prijema u KJ), dok se terapija u kasnijem hospitalnom i posthospitalnom periodu u posmatranim grupama nije razlikovala. Svi bolesnici su počev od prijema u KJ dobijali i aspirin, početna doza 300 mg, zatim dnevna doza od 100 mg, kao i klopogrel (Plavix) u dozi od 75 mg. Ispitivane grupe su tako formirane da među njima nije bilo razlike u polu, starosti, faktorima rizika za ishemi-

jsku bolest srca i prethodnoj medicinskoj istoriji (dužini trajanja ishemijske bolesti srca).

Tokom lečenja u KJ svi bolesnici su bili pod kontinuiranim EKG, hemodinamskim i biohemijskim monitoringom. Standardni 12-odvodni EKG je registrovan neposredno po prijemu u KJ, zatim kod bolesnika tretiranih trombolitičkom terapijom nakon isticanja infuzije streptokinaze, a kod svih bolesnika u sledećim vremenskim intervalima: 1h, 3h, 6h, 12h, 24h i dalje svakog dana sve vreme boravka u KJ. Lokalizacija i veličina infarkta su određivani na osnovu standardnih (opšte prihvaćenih) EKG promena. Snimani su i desni prekordijalni dovodi u cilju dijagnostikovanja infarkta desne komore. Istraživanje je kada su u pitanju EKG promene, obuhvatilo dve faze AIM. U drugoj, kasnoj fazi, pri kraju bolničkog lečenja (2-3 nedelja) kada su snimljeni EKG-i pokazivali uglavnom definitivne promene, praćena je pojava QS formacije i vršeno je izračunavanje QRS skora.

Statistička obrada podataka urađena je korišćenjem softvera SPSS i to primenom sledećih testova i metoda: Hi-kvadrat test, Student T-test, Mann-Whitney test, Kruskal-Wallis test, ANOVA - jednofaktorska, dvofaktorska i ponovljenih merenja, Korelaciona analiza (Spearman R).

Vrednosti testova sa verovatnoćom  $p < 0.01$  smatrane su visoko statistički značajnim, a vrednosti  $0.01 < p < 0.05$  smatrane su statistički značajnim. Razlika između posmatranih obeležja je smatrana slučajnom ako je  $p > 0.05$ .

## REZULTATI

Većinu ispitanika u svim grupama su činili muškarci (preko 80%), ali među ispitivanim grupama nije postojala statistički značajna razlika (Tab. 1).

Postoji statistički značajna razlika između posmatranih grupa u odnosu na učestalost EKG znakova ožiljka miokarda (smanjenje amplitude, gubitak R zupca i razvoj QS formacije) ( $p < 0.05$ ) (Tab.2).

Tabela 1.

Pol	Grupa A (trombolitici)	Grupa B (beta blokatori)	Grupa C (nitrati)	Ukupno
Muški	58 (82.9%)	51 (85%)	86 (87.8%)	195
Ženski	12 (17.1%)	9 (15%)	12 (12.2%)	33
Ukupno	70 (100%)	60 (100%)	98 (100%)	228

(Hi-kvadrat=0.81, SS=2,  $p > 0.05$ )

Tabela 2.

EKG znaci ožiljka	Grupa			Svega
	A	B	C	
Ima	11 (15.7%)	56 (93.3%)	97 (99.0%)	164
Nema	59 (84.3)	4 (6.7%)	1 (1.0%)	64
Ukupno	70 (100%)	60 (100%)	98 (100%)	228

(Hi-kvadrat=13.53, SS=2,  $p < 0.05$ )

Tabela 3.

QRS skor	A		B		C	
	broj	%	broj	%	broj	%
0-1	11	18.3	4	6.8	0	0
1-3	14	23.3	11	18.6	7	8.6
4-6	16	26.7	19	32.2	20	24.7
7-9	10	16.7	18	30.5	34	42.0
$\geq 10$	9	15.0	7	11.9	20	24.7

Tabela 4.

	A (n=60)	B (n=59)	C (n=81)
Med.	5	5	8
Min.	0	0	2
Max.	11	11	14

(Kruskall-Wallis test: Hi-kvadrat test=8.58, SS=2, p 0.05)

Tabela 5.

Hemodinamski status na prijemu	Grupa					
	A		B		C	
	broj	%	broj	%	broj	%
Kilip I	47	67.1	41	68.3	51	52.0
Kilip II	16	22.9	19	31.7	38	38.8
Kilip III	4	5.7	0	0	4	4.1
Kilip IV	3	4.3	0	0	5	5.1

Tabela 6.

Srčana dekompenzacija	Grupa					
	A		B		C	
	broj	%	broj	%	broj	%
Ima	23	32.9	19	31.7	47	48
Nema	47	67.1	41	68.3	51	52
Ukupno	70	100	60	100	98	100

(Hi-kvadrat=5.77, SS=2, p 0.05)

Postoji statistički značajno viši QRS skor u grupi C (p 0.05) (Tab. 3 i 4).

Na tabelama 5 i 6 prikazana je raspodela ispitivanih bolesnika prema hemodinamskom statusu tokom lečenja u KJ.

Najveći broj (procenat) kardijalno dekompenzovanih bolesnika registrovan je u grupi lečenoj nitratima u akutnoj fazi miokardnog infarkta. Reč je o bolesnicima kod kojih se kasnije najčešće registruju EKG znaci postinfarktne ožiljnih promena i statistički značajno viši QRS skor. Ipak, nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa u odnosu na učestalost kardijalne dekompenzacije tokom lečenja u KJ (p 0.05).

## DISKUSIJA

Kod AIM sa elevacijom ST segmenta (STEMI), posle nekoliko sati ili dana dolazi do postepenog spuštanja ST segmenta na izoelektričnu liniju sa istovremenim formiranjem Q zupca i negativnog T talasa. Q zubac je kod većine bolesnika trajan znak preležanog infarkta miokarda, dok T talas može da postane pozitivan posle nekoliko meseci [5]. Prisustvo Q talasa obično govori o preležanom infarktu, mada može biti i samo tranzitorni znak ishemijske [6]. Veća nekroza je praćena promenama u više odvoda, dok je manja nekroza vezana za promene u manjem broju odvoda.

U grupi bolesnika sa AIM lečenoj streptokinazom, najveći broj ispitanika, njih 59 (84.3%) i pored terapije formira QS formaciju, odnosno EKG znake definitivnog ožiljka. Poređenjem ovog EKG pokazatelja utvrđena je značajna razlika na štetu druge dve terapijske grupe, ali treba istaći da se prema nalazima drugih autora QS formira i u znatno manjem broju slučajeva [7,8,9,10,11]. Još 1983. godine Blanke je sa saradnicima utvrdio da se kod bolesnika sa AIM intrakoronarna primena streptokinaze koja uzrokuje uspešnu reperfuziju infarkt-odgovorne koronarne arterije, EKG promene manifestuju padom vrednosti zbirne amplituda elevacije ST segmenta i smanjenjem broja patoloških Q zubaca u intervalu između EKG-a snimljenog posle 24 časa i EKG-a nakon tri

nedelje od AIM [12]. Anderson sa saradnicima, 1984. godine, u svom istraživanju EKG promena u AIM tretiranom intrakoronarnom i intravenskom primenom streptokinaze ne nalazi statistički značajan pad ukupnog broja patoloških Q zubaca u periodu između prvog i desetog dana od AIM [13]. Ova razlika se može objasniti time što su u prvopomenutoj studiji uzeti u obzir samo bolesnici kod kojih je trombolitička terapija dovela do uspešne reperfuzije miokarda, za razliku od druge. I u ovom istraživanju su uzeti u obzir svi bolesnici, bez mogućnosti neposredne provere efikasnosti primenjene trombolitičke terapije koronarografijom, pa u tome treba tražiti razlog izvesnog neslaganja rezultata ovog u odnosu na druga istraživanja koja u manjem procentu registruju QS formaciju na EKG-u u kasnijoj fazi miokardnog infarkta. Trombolitička terapija po pravilu ubrzava razvoj EKG promena [12,13].

Kasne EKG promene koje predstavljaju ishod poremećaja električne aktivnosti uzrokovane AIM pri kraju bolničkog lečenja (2-3 nedelje po početku akutnog koronarnog događaja) praćene su uz pomoć QRS skora, pri čemu su izuzeti bolesnici sa EKG promenama za koje je poznato da ograničavaju dijagnostičku tačnost ove metode (blokovi grana Hisovog snopa npr.). EKG sa površine grudnog koša je odavno standardni način dijagnostikovanja AIM. Korak dalje je mogućnost utvrđivanja veličine infarkta na osnovu EKG promena korišćenjem Selvesterovog sistema "zbira bodova" (54 merila/32 boda) [14]. Svaki bod predstavlja 3% miokarda leve komore (ukupno 96%), a specifičnost svakog pojedinačnog merila određenog ručnim merenjem je 95% [15]. Da se postavi dijagnoza AIM, prema jednostavnom Selvesterovom QRS bodovnom sistemu treba da postoje 2 boda [16], prema potpunom sistemu 3 boda [16], a sa automatskim kompjuterizovanim postupkom određivanja bodova treba da postoje 4 boda [17].

Ovo istraživanje ukazuje na manje vrednosti QRS skora u grupama bolesnika lečenih streptokinazom i beta blokatorima. I drugi autori navode da bolesnici lečeni streptokinazom imaju značajno manje vrednosti QRS skora. Međutim, kada su u pitanju bolesnici sa AIM lečeni standardnom (netrombolitičkom) terapijom, iako istraživanja ukazuju na vrednost određivanja QRS skora u

proceni segmentne i globalne postinfarktne funkcije leve komore, zaključci ipak nisu jedinstveni. Postoje rezultati koji ukazuju na dobru korelaciju između QRS skora i vrednosti ejeckione frakcije određene nuklearnim metodama, kontrastnom ventrikulografijom ili ehokardiografijom [18,19,20,21]. Ideker sa saradnicima, 1982. godine nalazi odličnu korelaciju između QRS skora sa veličinom nekroze miokarda nađenoj na autopsiji [22]. Nađena je i dobra korelacija između QRS skora i težine poremećaja segmentne pokretljivosti (regionalni poremećaj kontrakcije zidova leve komore predstavljaju senzitivn pokazatelj prisustva koronarne opstrukcije) [23]. Naime, utvrđeni odnosi u potpunosti odgovaraju odnosima QRS skora i ejeckione frakcije kao pokazatelja globalne funkcije leve komore. Ovo ne čudi ako se ima u vidu da je Ideker sa saradnicima još 1978. godine, ispitujući patohistološki nalaz na srcu kod koronarnih bolesnika sa poremećajem pokretljivosti zida leve komore utvrđenim kontrastnom ventrikulografijom, našao da je težina poremećaja u direktnoj zavisnosti od stepena fibroze i da je rasprostranjenost fibroznog tkiva korelirala sa smanjenjem ejeckione frakcije [24]. Zapravo je potvrđena veza između regionalnih poremećaja kontrakcije zidova leve komore i njene globalne funkcije na šta je ukazao Field sa saradnicima još ranije, 1972. godine [25]. Sa druge strane postoje istraživanja koja ne nalaze dobru korelaciju između QRS skora i ejeckione frakcije određene iz nuklearnog angiograma [26].

Postoji mišljenje da se određivanjem QRS skora ne može procenjivati funkcija leve komore u ranoj fazi AIM, što se objašnjava postojanjem "mešavine" nekrotičnog i relativno normalnog mišićnog tkiva, koja sa jedne strane unekoliko omogućava mehaničku funkciju, a sa druge strane postoji dovoljna masa miokardnih ćelija koje su podlegle ishemijskoj nekrozi da izazove odgovarajuće EKG promene [27]. Drugo moguće objašnjenje za ovu pojavu je da EKG znaci poboljšanja kasne za poboljšanjem mehaničke funkcije, što posebno dolazi do izražaja u slučaju primene trombolitičke terapije, a potvrđeno je eksperimentalnim ispitivanjima [28]. Zato se smatra da je QRS bodovni sistem bio dobar ili bolji pokazatelj veličine infarkta u pretrombolitičkom periodu [19], odnosno u vremenu pre ere reperfuzione terapije AIM. Upravo zbog reperfuzije postignute trombolizom ne postoji dobar odnos između EKG promena, kao načina određivanja veličine infarkta i ejeckione frakcije leve komore [29], što je zapaženo još početkom i sredinom osamdesetih godina [30,31]. Međutim, u kasnijoj fazi kada iščezne "ošamućenost" miokarda, postoji obrnuta korelacija između zbira QRS bodova određenih Selvesterovom metodom i ejeckione frakcije leve ko-

more, kao i prostranstva defekata u perfuziji, dokazano pomoću scintigrafije miokarda upotrebom Thallium 201, odnosno veličine infarkta, dokazane pozitron-emisionom tomografijom uz upotrebu 99m Tc-pirofosfata [32].

Na osnovu QRS skora ne možemo za svakog pojedinačnog bolesnika utvrditi ejeckionu frakciju i težinu poremećaja segmentne pokretljivosti, jer vrednosti ejeckione frakcije mogu da variraju u velikom rasponu unutar grupa bolesnika formiranih prema vrednostima QRS skora [18]. Ipak, moguće je sa priličnom verovatnoćom izvršiti kategorizaciju bolesnika na one sa normalnom ili približno normalnom funkcijom, one sa umereno oštećenom i one sa teško oštećenom funkcijom leve komore, što za posledicu treba da ima odgovarajuće terapijske i prognostičke smernice. Naime, postinfarktne fibroze miokarda znači i odgovarajući stepen oštećenja zidne pokretljivosti, odnosno redukcije kontraktilne mase miokarda pa je prema tome za očekivati da porast vrednosti QRS skora bude praćen odgovarajućim padom pumpne sposobnosti leve komore nakon preležanog infarkta miokarda. Na ovakav odnos ukazuju i podaci o učestalosti periinfarktne srčane insuficijencije u upoređivanim terapijskim grupama.

Do pre 20-ak godina dijagnoza infarkta miokarda je podrazumevala postojanje Q zupca u EKG-u; sa pojavom boljih i senzitivnijih mogućnosti dijagnostike i terapije cilj je da se spreči veća nekroza primenom reperfuzione terapije čime se sprečava i formiranje Q zupca.

Trombolitička terapija AIM smanjuje učestalost i težinu srčane insuficijencije i taj je učinak veći što je kraći vremenski period od početka akutnog koronarnog događaja do primene trombolitika. To i jeste grupa bolesnika kod koje se u najmanjem procentu registruje QS formacija, odnosno EKG znaci definitivnog ožiljka.

## ZAKLJUČAK

Postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u odnosu na zastupljenost QS formacije (EKG znaci ožiljnih promena), a jednako analiza QRS skora pokazuje značajno manje vrednosti QRS skora kod bolesnika sa AIM lečenih trombolitičkom terapijom. Ova razlika u odnosu na druge terapijske grupe ukazuje na manji stepen oštećenja miokarda za vreme AIM u grupi bolesnika lečenih trombolitičkom terapijom.

Primena lekova, posebno trombolitika, u AIM smanjuje učestalost i težinu srčane insuficijencije i taj je učinak veći što je kraći vremenski period od početka akutnog koronarnog događaja do primene trombolitika..

## LITERATURA

1. Stožinić S., Lambić I., Babić M.: Akutni koronarni sindromi. Nauka, Beograd; 1996.
2. Hogg K., Hornug R.S., Howie C.A., et al.: Electrocardiographic prediction of coronary artery patency after thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: use of the ST segment as a noninvasive marker. Br. Heart J., 60:275-280; 1988.
3. Sarah R.K., Been M., Furniss S.S., et al.: Reduction in ST segment elevation after thrombolysis predicts either coronary perfusion or preservation of left ventricular function. Br. Heart J., 64:113-117; 1990.
4. Gore J.M., Roberts R., Ball S.P., et al.: Peak creatine kinase as a measure of effectiveness of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol., 59:1234-1238; 1987.



5. Vasiljević Z.: Akutni koronarni sindrom. *Kardiologija*. Ur. Ostojić M., Kanjuh V., Beleslin B. Zavod za udžbenike, Beograd; 423-464; 2012.
6. Vasiljević Z., Krljanac G., Novaković A., Lazarević K.: Akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije: nestabilna angina pectoris i infarkt miokarda bez ST-elevacije. *Kardiologija*. Ur. Ostojić M., Kanjuh V., Beleslin B. Zavod za udžbenike, Beograd; 449-464; 2012.
7. Sato H., Kodoma K., Nanto S., et al.: Abrupt augmentation of ST segment elevation as a marker of successful coronary thrombolysis in acute myocardial infarction. *Circulation*, 57:1096-1103; 1978.
8. Furberg C.D.: Clinical value of intracoronary Streptokinase. *Am. J. Cardiol.*, 53:626-627; 1984.
9. Yusuf S., Collins R., Peto R., et al.: Intravenous and intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: Overview of results on mortality, reinfarction and side-effects from 33 randomized controlled trials. *Eur. Heart J.*, 6:556-585; 1985.
10. Von Essen R., Schmidt W., Uebis R., et al.: Myocardial infarction and thrombolysis. Electrocardiographic short term and long term results using precordial mapping. *Br. Heart J.*, 54:6-10; 1985.
11. Krucoff M.W., Green C.E., Satler L.F., et al.: Noninvasive detection of coronary artery potency using continuous ST segment monitoring. *Am. J. Cardiol.*, 57:916-922; 1986.
12. Blanke H., Scherff F., Karsch K., et al.: Electrocardiographic changes after streptokinase induced recanalisation in patients with acute left anterior descending artery obstruction. *Circulation*, 68:406-412; 1983.
13. Anderson L.J., Marshall W.H., Askins C.J.: A randomized trial of intravenous and intracoronary streptokinase in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 70:606-618; 1984.
14. Haisty W.K., et al.: Performance of the automated complete Selvester QRS scoring system in normal subjects and patients with single and multiple myocardial infarctions. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 19:341-346; 1992.
15. Hindman N.B., et al.: Evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. *Am. J. Cardiol.*, 55:1485-1490; 1985.
16. Wagner G.S., et al.: Evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarct size I. Specificity and observer agreement. *Circulation*, 65:342-347; 1982.
17. Pope J.E., et al.: Development and validation of an automated method of the Selvester QRS scoring system for myocardial infarct size. *Am. J. Cardiol.*, 61:734-738; 1988.
18. DePace L.N., Abdulmassih S., A-Hamid H., et al.: Use of QRS scoring system and Thallium-201 scintigraphy to assess left ventricular function after myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 50:1262-1268; 1982.
19. Palmeri T.S., Harrison D.G., Cobb R., et al.: A QRS scoring system for assessing left ventricular function after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 307(1):4-9; 1982.
20. Seino Y., et al.: Evaluation of QRS scoring system in acute myocardial infarction: Relation to infarct size early stage left ventricular ejection fraction and exercise performance. *Am. J. Cardiol.*, 56:753-756; 1985.
21. Handler E.C., Ellam S.V., Maisey M.N., et al.: Use of an exercise QRS score and radionuclide left ventricular ejection fraction in assessing prognosis after myocardial infarction. *Eur. Heart J.*, 8:243-253; 1987.
22. Ideker R.E., Wagner G.S., Ruth W.K., et al.: Evaluation of QRS scoring system for estimating myocardial infarct size II. Correlation with quantitative anatomic findings for anterior infarcts. *Am. J. Cardiol.*, 49:1604-1614; 1982.
23. Simin N., i sar.: Korelacija ehokardiografskog i elektrokardiografskog QRS skora u proceni prostranstva postinfarktne ožiljke u miokardu. *Sprski arhiv - Kardiologija*, 295-317; 1985.
24. Ideker R.E., Behar V.S., Wagner G.S., et al.: Evaluation of asynergy as an indicator of myocardial fibrosis. *Circulation*, 57:715-725; 1978.
25. Field B.J., Russell R.O., Dowling J.T., et al.: Regional left ventricular performance in the year following myocardial infarction. *Circulation*, 46:679-689; 1972.
26. Fioretti P., et al.: Limitations of a QRS scoring system to assess left ventricular function and prognosis at hospital discharge after myocardial infarction. *Br. Heart J.*, 53:248-252; 1985.
27. Mikell F., Petrovich J., Snyder M., et al.: Reliability of Q-wave formation and QRS score in predicting regional and global left ventricular performance in acute myocardial infarction with successful reperfusion. *Am. J. Cardiol.*, 57:923-926; 1986.
28. Jolly S.R., Kane W.J., Barlie M.B., et al.: Reduction of reperfusion injury after canine myocardial ischemia by superoxide dismutase plus catalase. *Circulation*, 68(suppl. III):185; 1984.
29. Christian T.F., et al.: Limitations of electrocardiogram in estimating infarction size following acute reperfusion therapy for myocardial infarction. *Ann. Intern. Med.*, 114:264-270; 1991.
30. DeFayter P.J., et al.: Effects of spontaneous and streptocinase-induced recanalisation on left ventricular function after myocardial infarction. *Circulation*, 67:1039; 1983.
31. DeWood M.A., et al.: Prevalence and significance of spontaneous thrombolysis in transmural myocardial infarction. *Eur. Heart J.*, 6:33; 1985.
32. Hasche E., et al.: QRS score and infarct size (response). *Circulation*, 93:1257-1289; 1996.

**ELECTROCARDIOGRAPHY CHANGES IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN LATE HOSPITAL PHASE**

Marčetić Z., Sovtić S., Šipić M., Perić V., Lazić S.

Medical Faculty Universty in Priština, Kosovska Mitrovica

**SUMMARY**

One of possibilities to estimate size of myocardial injury during the acute myocardial infarction are electrocardiographic changes, forming of QS formation (ECG signs of scares changes). This investigation which included three groups of patients receiving thrombolytic, nitrates or beta blockers in acute phase of myocardial infarction has aim to analyze 12-channels electrocardiogram and to establish difference between this therapeutics groups in sum of QRS score, but also to indicate frequency of periinfarction heart insufficiency in this therapeutics groups, comparing with observed ECG changes. Analysis shows significant differences between groups in value of QRS score, and also significant lower value of QRS score in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. This difference relative to other two groups shows lower level of myocardial injury during acute myocardial infarction in patients treating with thrombolytic therapy.

**Key words:** acute myocardial infarction, electrocardiography.

---

# SINDROM OPSTRUKCIONE APNEJE U SPAVANJU KOD DECE

## AUTORI

Čukalović M., Odalović D., Krdžić-Milovanović J., Milanović T.  
Medicinski fakultet Priština - Kosovska Mitrovica, Srbija

## SAŽETAK

Sindrom opstrukcijske apneje u spavanju (SOAS) je poremećaj disanja u kome se javlja delimična ili potpuna opstrukcija gornjih disajnih puteva, što ometa normalnu ventilaciju pluća i tako remeti normalan obrazac spavanja. Klinički se ispoljava habitualnim hrkanjem, često udruženim sa zastojem u disanju, i znacima napornog disanja tokom spavanja, kao i različitim neurobihejvioralnim problemima koji se javljaju tokom dana. Nепреpoznat i nelečen SOAS može dovesti do trajnih, pa i životno opasnih posledica. Svaki pacijent sa smetnjama disanja vezanim za spavanje trebalo bi da bude podvrgnut polisomnografskom ispitivanju tokom noći.

**Ključne reči:** apneja, faktori rizika, polisomnografija.

## UVOD

Poremećaj disanja tokom spavanja (PDS) odnosi se kako na respiracione poremećaje specifične za spavanje, kao što je opstrukciona apneja u spavanju, tako i na poremećaje koji se pogoršavaju u spavanju, kao što je hipoksemija kod bolesnika sa hroničnom plućnom bolešću [1]. Guilleminault je prvi 1976. godine upotrebio termin „opstructive sleep apnea syndrome“. Opstrukcija gornjih disajnih puteva u toku spavanja je posledica neravnoteže tonusa farengealnih dilatatora i negativnog pritiska u gornjim disajnim putevima. Za vreme takvih epizoda dolazi kratkotrajno do sniženog snabdevanja krvi i tkiva kiseonikom, smetnje sna, poremećaja rada srca, a kao kasniji efekat smanjenog disanja javlja se umor, smetnje ponašanja, čak se može razviti visok krvni pritisak i bolest srca. Sindrom opstrukcione apneje u spavanju (SOAS) nije problem samo odraslih već se sreće i u dečjoj populaciji [2]. Prevalencija u ovoj populaciji je oko 2% [3]. Ovaj poremećaj se javlja češće u dece predškolskog uzrasta [4]. Treba razlikovati SOAS od tzv. „primarnog hrkanja“ (PH) koji se definiše kao hrkanje koje nije praćeno opstrukcionom apnejom, čestim buđenjem i poremećajem razmene respiracijskih gasova [5]. Ovaj poremećaj javlja se u 3-12% dece predškolskog uzrasta i smatra se bezazlenim, iako to nije u dovoljnoj meri istraženo, jer u većini kliničkih ispitivanja hrkanja kod dece ne pravi se dovoljno jasna razlika između SOAS i PH [6].

Bolje se diše u budnom stanju nego tokom spavanja. Otpor protoku vazduha u gornjim disajnim putevima u spavanju se povećava, smanjuje se minutna ventilacija kao i ventilacioni odgovor na hipoksemiju i hiperkapniju. Značaj disanja u toku spavanja je veliki obzirom da deca u spavanju provode duže vreme od odraslih.

## Fiziologija spavanja

San je važan činioc normalnog telesnog i psihičkog razvoja u dece, uslov zadovoljavajućih dnevnih aktivnosti, uspeha u školi, opšteg zdravlja deteta.

Izmenjene aktivnosti odmora, sna i budnosti, javljaju se periodično tokom 24 sata, u različitom trajanju, zavisno od uzrasta deteta. Novorođenče provodi u spavanju 20 od 24 sata. Tokom prve godine dete spava 14 - 15 sati. Dete u predškolsko doba osim noćnog sna od 8 - 10 sati uglavnom ima potrebu za dnevnim snom u trajanju od 1 - 2 sata, dok u školsko doba spava samo noću, 8 - 10 sati. Tokom sna izmenjuju se periodi različito dubokog sna, od najdubljeg, kada sve životne funkcije, uključujući i moždanu aktivnost, bivaju svedene na najniži nivo, a mišići su potpuno opušteni, do vrlo aktivne faze praćene snovima, koja se javlja nekoliko puta tokom noći, u kratkom trajanju, uglavnom u jutarnjim satima a praćena je povišenjem svih aktivnosti i pojačanom mišićnom aktivnošću. Uprkos različitoj dubini sna i aktivnostima disanja, mišićne i moždane aktivnosti, čitavo vreme se sve ćelijske funkcije odvijaju bez teškoća.

## Kako nastaje opstrukciona apneja u spavanju

Opstrukcija gornjih disajnih puteva je rezultat interakcije mnogobrojnih anatomskih i fizioloških poremećaja, koji u potpunosti nisu proučene. Kada je smanjena zapremina pluća pri kraju ekspirijuma, zatvaraju se gornji disajni putevi, potpuno ili delimično, što izaziva apneje. Opstrukcija može da se pojavi na nivou mekog nepca, na bazi jezika ili ispod jezika [7]. Najvažniji činioci od kojih zavisi prolaznost disajnih puteva su:

- Gornji disajni putevi su normalo kruti zbog dejstva dilatacionih mišića u njihovom zidu. Pri uspavljanju

smanjuje se tonus farinksnih mišića, pa se smanjuju dimenzije gornjih disajnih puteva.

- Kod bolesnika sa SOAS-om, dimenzije disajnih puteva pri kraju ekspirijuma su uže nego u budnom stanju.

- Negativan intralumenski pritisak na početku inspirijuma „usisava“ zatvoreni hipotonusni disajni put [8,9].

Najčešći uzroci nastanka opstrukcione apneje u snu su hipertrofija adenoda i tonzila, kraniofacijalne anomalije (Sy. Down i Sy. Piere Robin, čiji se simptomi javljaju odmah nakon rođenja) i neuromišićne bolesti [10]. U drugoj godini života adenoid, koji je povećan, kod dece sa uskim licem, može praviti probleme sa disanjem. U uzrastu od četvrte do osme godine tonzilarna hipertrofija je najčešći uzrok apneje. Uprkos suženju vazdušnog puta, uzrokovanog adenotonzilarnom hiperplazijom, nemaju sva deca navedene simptome. Pad tonusa mišića u orofaringsu tokom spavanja i genetska predispozicija koja se odnosi na dimenzije organa smeštenih u usnoj duplji, mogu usloviti da se kod neke dece razvije sindrom apneje, a kod druge ne. Iza osme godine života opstrukcione smetnje ne bi trebale biti toliko prisutne, jer se tonzile u tom periodu postepeno smanjuju, a orofarengalni prostor proširuje. U tom periodu smetnje se uglavnom dešavaju kod dece čiji su gornji disajni putevi predisponirani da kolabiraju tokom sna usled anatomskog i neuromuskularnog defekta.

Ovakva patologija tokom budnosti ne dovodi do opstrukcije disajnih puteva. Kod dece sa normalnim nalažom na gornjem respiratornom traktu, koji je predisponiran da kolabira tokom sna, nestabilan mehanizam disanja može da dovede do pojave ovog sindroma. U izrazito gojazne dece verovatnoća javljanja SOAS se znatno povećava. Epizode opstrukcijske apneje javljaju se najčešće u ranim jutarnjim satima. Poseban entitet SOAS-a predstavlja Pickwickov sindrom koga karakteriše jaka gojaznost, somnolencija, policitemija, cijanoza, kardiomegalija i kongestivna insuficijencija srca. Velika količina abdominalne masnoće dovodi do ubrzanog, plitkog disanja sa povremenim pauzama i akumulacijom ugljen dioksida [11].

### Simptomi

Zavisno od stepena i mesta opstrukcije simptomi mogu oscilirati po intenzitetu i učestalosti. Kod dece koja imaju problem SOAS-om najčešće se javlja hrkanje, trajno disanje na usta koje dovodi do nemira u spavanju, sa čestim buđenjem ili bez njega.

Deca sa SOAS-om imaju znatno više fenomena u snu, kao što su hodanje ili govor, noćne more, sedenje u krevetu. Danju nemaju posebne poremećaje disanja, a smetnje koje se primećuju su pospanost i poremećaji u dnevnom ponašanju. Na časovima u školi su pospana i dekoncentrisana. Dugotrajno prisutne smetnje mogu dovesti do opterećenja srca, promena na krvnim sudovima pluća i zaostatka u telesnom rastu.

### Razlike između sindroma opstrukcione apneje u spavanju između dece i odraslih

Brojne su razlike između SOAS-a kod dece i odraslih. Polisomnografske razlike su najznačajnije jer se na osnovu njih može razumeti patogeneza ovih poremećaja. Kliničke manifestacije često su udružene sa blažim for-

mama SOAS-a kod dece nego kod odraslih. Kod dece se pri kratkim apnejama javlja desaturacija hemoglobina, rezidualni volumen je manji, a frekvencija disanja veća nego kod odraslih [12].

Kod dece, san je manje fragmentisan nego kod odraslih, deca se ređe bude pa je zbog toga dnevna pospanost koja je kardinalni simptom SOAS kod odraslih retka kod dece [13].

Perzistentna delimična opstrukcija gornjih disajnih puteva udružena s hipoksemijom, sa ili bez hiperkapnije, češće se viđa kod dece i označava se kao „opstruktivna hipoventilacija“, za razliku od odraslih gde se javlja potpuna opstrukcija gornjih disajnih puteva (ciklična apneja). Opstruktivna hipoventilacija nastaje zbog toga što je broj korteksnih buđenja u odnosu na opstrukcionu apneju manji, pa su refleksi gornjih disajnih puteva delimično očuvani.

SOAS kod dece je fenomen koji se javlja u REM fazi spavanja. Apneje su duže i brojnije u REM periodu. Procenu funkcije osovine gornji disajni putevi - centralni nervni sistem treba činiti u odnosu na fazu spavanja [14].

Najveći broj dece sa SOAS ima uvećane tonzile i adenoidne vegetacije, a posle adenotonzilektomije znaci opstrukcije gornjih disajnih puteva se smanjuju ili nestaju. Zatvaranje gornjih disajnih puteva u zdrave dece dešava se na nivou mekog nepca, za razliku od dece sa SOAS kod koje gornji disajni put se zatvara na nivou tonzila i adenoida. Između treće i šeste godine života adenoidi i tonzile su relativno najveći u odnosu na gornje disajne puteve pa je i tada njegovo suženje najveće, kada je i učestalost SOAS najveća. SOAS kod dece pored navedenih uzroka može nastati i zbog neuromotornih poremećaja što dokazuje da nema opstrukcije disajnog puta kad su budni [15]. Kod manjeg broja dece posle adenotonzilektomije opstrukcija disajnih puteva se ne smanjuje što ukazuje da je SOSA dinamički proces u kome učestvuju strukturni i neuromotorni poremećaji [16].

Buđenje se značajno razlikuje kod dece i odraslih. Opstrukciona apneja kod odraslih se gotovo završava buđenjem praćenim korteksnom aktivnošću koja se može zabeležiti na elektroencefalogramu, dok se kod dece ovaj tip buđenja retko javlja.

Deca imaju viši prag za buđenje, ne dolazi do fragmentacije sna i dnevne pospanosti kao kod odraslih, već se javlja poremećaji u ponašanju i učenju, a sigurno doprinosi i razvoju hipertenzije [12].

Kod dece je utvrđena povezanost između učestalih opstruktivnih apneja u spavanju i povišenog krvnog pritiska ali ne i povezanost između saturacije oksihemoglobina i hipertenzije. Na osnovu ovog nalaza ustanovljeno je da je buđenje važnije od hipoksemije kao faktora u nastanku hipertenzije kod dece sa SOAS. Kod dece sa najviše opstrukcionih apneja utvrđen je najviši hiperkapnijski prag za buđenje [17].

Kod dece sa SOSA zadebljanje zida leve komore se često sreće što ukazuje na povećanje dijastolnog opterećenja zbog povišenog krvnog pritiska. Ponavljana hiperkapnija i hipoksemija menjaju vazomotorni tonus u plućnoj cirkulaciji dovodeći do plućne hipertenzije i disfunkcije desne komore u 37% dece sa SOSA [18].

### Dijagnoza

Postavljanje dijagnoze nije jednostavno, obzirom da nedostaju simptomi u budnom stanju. Postoji potreba da

dijagnostika SOAS u Srbiji bude dostupna mnogo većem broju pacijenata nego što je to sada slučaj. Otkrivanje uzroka ovih pojava je ključ nalaženja njihovog rešenja. Dijagnostička procedura, kao što je u medicini ustanovljeno i kod drugih bolesti, stanja i sindroma prolazi kroz sledeće faze: anamneza, fizikalni pregled i dopunska ispitivanja.

Polisomnografija (PSG) je zlatni standard za postavljanje dijagnoze SOAS i uopšte respiratornih poremećaja tokom spavanja. Za registrovanje prisustva ili odsustva apneje, od pacijenata se traži da prenoće u laboratoriji spavanja. Dobijeni rezultati se grafički prikazuju na odgovarajućoj kartici koja se naziva sinogram.

Na osnovu dobijenih rezultata, kompjuterska analiza nam daje validne podatke iz kojih zaključujemo o kom tipu apneje se radi, koliko traju periodi prekida disanja, odnos apneje prema dubini sna, stepen saturacije i desaturacije kiseonika u fazi apnoičnih epizoda i dr.

### Terapija

Najuspešnije i najjednostavnije lečenje SOAS predstavlja operativno odstranjenje adenoidnih vegetacija i ždrelnih tonzila. Kod inače zdrave dece sa SOAS posle adenotonzilektomije u 70-100% dolazi do kliničkog i poli-

somnografskog poboljšanja. Adenotonzilektomija je terapija prvog izbora i kod gojazne dece iako rezultati nisu tako dobri, pored toga preporučuje se i redukcija telesne težine koju nije lako postići. [19]

Terapija kontinuiranim pozitivnim pritiskom (CPAP-Continaus Positive Airway Pressure) primenjuje se kod dece kod kojih postoji kontraindikacija za hirušku intervenciju, ako SOAS perzistira i posle adenotonzilektomije, i kod dece kod kojih adenoid i tonzile nisu uvećane [19].

### ZAKLJUČAK

Respiratorni poremećaji tokom spavanja predstavljaju patologiju koja je u fokusu savremene medicine, sa razlogom, jer u pitanju je veliki sociomedicinski problem. Česti su u dečjem uzrastu i ako se na vreme ne prepoznaju i leče mogu da budu udruženi sa značajnim morbiditetom koji zahvata brojne sisteme organa. Ono što brine roditelje a i lekare, jeste reperkusija ovih pojava na sveukupno zdravlje deteta. Dugoročne posledice SOAS kod dece su poremećaji u ponašanju i učenju, sistemska i plućna hipertenzija i poremećaji u somatskom razvoju.

### LITERATURA

- Marcus CL. Sleep-disordered breathing in children. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12:208-12
- Čukalović M., Odalović D., Krdžić J., Odalović A.: Poremećaj disanja tokom spavanja kod dece: XLV Pedijatrijski dani Srbije - Zbornik radova, 172-173; 2013.
- Ali NJ, Pitson DJ, Stradling JR. Snoring, sleep disturbance and behaviour in 4-5 year olds. *Arch Dis Child* 2003; 68:360-6.
- Morrel MJ, Jackson ML, Twig GL, Ghiassi R., McRobbie DW, Quest RA, et al. Changes in brain morphology in patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2010 Oct; 65 (10): 908-14.
- American Academy of Pediatrics. Clinical Practical Guideline: Diagnosis and Management of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Pediatrics* 2009; 109:704-12.
- Gislason T., Benediktsdottir B. Snoring, apneic episodes, and nocturnal hypoxemia among children 6 months to 6 years old. *Chest* 1995; 107:963-6.
- Ilija Andrijević, Uticaj gojaznosti na respiratorni sistem. U: Komorbiditeti gojaznosti i neka odabrana poglavlja, Radojica Stolić, 2010: 163-164
- Bassiri A., Guilleminault C.: Clinical Features and Evaluation of Obstructive Sleep Apnea - Hypopnea Syndrome. U: Kryger MH, Roth T., Dement WC. Principles and practice of sleep medicine, 3 d ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000: 868-873.
- Penčić B., Bošnjak V., Poremećaj disanja u spavanju - posebno kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća. U: *Acta Clinica* Vol. 4 (1) 2009: 103-112.
- American Thoracic Society. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 135:866-78.
- Rhodes SK, Shimuda KC, Waid LR, Mahlen P., Oexmann MJ, Collop NA, et al. Neurocognitive deficits in morbidly obese children with obstructive sleep apnea. *J Pediatr* 1995, 127:741-744.
- Marcus CL. Pathophysiology of childhood obstructive sleep apnea: current concepts. *Respir Physiol* 2000; 119:143-54.
- Marcus CL, Caroll JL, Koerner CB, Hamer A., Lutz J., Loughlin GM. Determinants of growth in children with the obstructive sleep apnea syndrome. *J Pediatr* 1994; 125:556-2.
- Goh DYT, Marcus CL. Changes in obstructive sleep apnea characteristics in children through the night. A, *J Respir Crit Care Med* 2008; 157:A533.
- Isono S., Shimada A., Utsugi M., Konno A., Nishino T. Comparison of static mechanical properties of the passive pharynx between normal children and children with sleep-disordered breathing. *Am. J Respir Crit Care Med* 2010; 157:1204-12
- Khan Y., Heckmatt JZ. Obstructive apnoeas in Duchenne muscular dystrophy. *Thorax* 2009; 49:157-61.
- Marcus CL, Greene MG, Caroll JL. Blood pressure in children with obstructive sleep apnea. *Am. J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1098-103.

18. Tal A., Leibermann A., Margulis G., Sofer S. Ventricular dysfunction in children with obstructive sleep apnea: radionuclide assessment. *Pediatr Pulmonol* 1998; 4:139-43.
19. Lipton AJ, Gozal D. Treatment of obstructive sleep in children: do we really know how? *Sleep Med Rev* 2008; 7:61-80..

## ENGLISH

### SLEEP OPSTRUCTIVE APNEA SYNDROME IN CHILDREN

Čukalović M., Odalović D., Krdžić-Milovanović J., Milanović T.

Medical faculty, University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

#### SUMMARY

Sleep opstructive apnea syndrome (SOAS) is respiration disorder which leads to partial or complete opstruction of upper respiratory pathways, preventing normal lung aeration and obstructing normal sleep pattern. Clinically, it's manifested by habitual snoring, often joined with sleep malfunction, and signs of strenuous breathing during sleep, and also with different neurobehavioral problems which occurs during daytime. Unrecognized and untreated SOAS can leads to permanent, even life- threatening consequences. Every patient with respiration problems during sleep should be subjected to polysomnographic (PSG) examination during night.

**Keywords:** apnea, risk factors, polysomnography.

---

# ASTROCITOM SA KLINIČKOM SLIKOM SLOŽENIH FOKALNIH NAPADA I POSTOPERATIVNE PSIHOZE

## AUTORI

Simonović P.<sup>1</sup>, Kostadinović Momčilović D.<sup>2</sup>, Martinović Ž.<sup>1,3</sup>, Nenadović M.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Institut za mentalno zdravlje, Beograd, Srbija

<sup>2</sup> Klinika za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu, Beograd, Srbija

<sup>3</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

<sup>4</sup> Medicinski fakultet Univerziteta Priština - Kosovska Mitrovica

## SAŽETAK

Prikaz slučaja bolesnice sa Astroцитomom u predelu parahipokampalne regije leve hemisfere kod koga je nakon resekcije levog temporalnog režnja došlo do razvoja shizofreniformne psihoze. Psihički i neurološki status, Skala za procenu pozitivnog i negativnog sindroma shizofrenije (PANSS), Mini internacionalni neuropsihijatrijski intervju (MINI), verzija 4,4., subkategorija N za psihotične sadržaje, Šihanova skala narušavanja sposobnosti (SSNS), Hamiltonova skala za procenu depresije, Hamiltonova skala za procenu anksioznosti, Montgomeri-Asberg skala za depresiju, elektroencefalogram (EEG), standardno i registrovanje nakon deprivacije spavanja, kompjuterizovanatomografija glave (CT) i neuromagnetna rezonanca endokranijuma (NMR). Bolesnica stara 51 godinu, od 12-te godine života ima epileptičke napade, koji su definisani kao jednostavni i složeni žarišni u vidu zagledanja, motornih ambulatornih automatizama sa retkom sekundarnom generalizacijom i postiktalnom zbunjenosti. Nakon što je učinjen NMR endokranijuma kojim je utvrđen tumor u levoj parahipokampalnoj formaciji, uradjena resekcija levog temporalnog režnja, gde je patohistološki utvrđeno da se radi o Astroцитomu II stepena. Nakon intervencije došlo do razvoja polimorfne simptomatologije, sa dominacijom paranoidno-depresivne simptomatologije i epileptičkih napada sa aurom straha, spacio-temporalnom dezorijentacijom i gubitkom svesti. Pacijentkinja tretirana racionalnom antiepileptičkom politerapijom i neurolepticima nakon čega je došlo do kliničkog poboljšanja slike psihoze i smanjenja učestalosti epileptičkih napada. Nakon temporalne lobektomije došlo je do razvoja „de novo psihoze“ sa kliničkom slikom shizofreniformne epileptičke psihoze.

**Ključne reči:** astroцитom temporalnog režnja, složeni fokalni napadi, ostoperativne psihoze.

## UVOD

Epileptičke krize su čest simptom intrakranijalnih neoplazmi. Pojava epileptičkih napada, i u kojoj fazi, zavisi od lokalizacije i prirode tumora.

Interiktalne psihoze spadaju u psihotične poremećaje koji pokazuju, najčešće, temporalne epileptiformne promene u EEG-u, uz složene žarišne napade u kliničkim ispoljavanjima.

Psihoza se najčešće, ispoljava kao hronični, paranoidno-halucinatorni sindrom sličan Shizofreniji, nazvan Shizofreniformna epileptička psihoza, koja je benignijeg toka, povoljnijeg terapijskog odgovora od shizofrenije, pokazuje odsustvo negativnih simptoma, bolje premorbidno funkcionisanje, sa retkom deterioracijom ličnosti, uz očuvan afekat (depresija, agresivnost, iritabilnost), praćen sumanutim sindromom (paranoidne, religiozne, mistične teme) i halucinacijama (češće vizuelne). U ovu grupu, s obzirom na kliničku sliku, spadaju i „de novo psihoze“ nastale nakon hirurške intervencije, koje nastaju posle temporalne lobektomije.

## PRIKAZ SLUČAJA

Bolesnica stara 51 godinu, od 12-te godine života ima epileptičke napade, koji su definisani kao jednostavni i složeni žarišni u vidu zagledanja, motornih ambulatornih automatizama sa retkom sekundarnom generalizacijom i postiktalnom zbunjenosti. U 34-toj godini života, a posle dva ponovljena žarišna napada sa sekundarnom generalizacijom i produženim postiktalnim umorom i oporavkom upućena na ciljani pregled NMR endokranijuma, sa fokusom na amigdalohipokampalne regije. Nakon što je učinjen NMR endokranijuma kojim je utvrđen tumor u levoj parahipokampalnoj formaciji, uradjena resekcija levog temporalnog režnja, gde je patohistološki utvrđeno da se radi o Astroцитomu II stepena. Učestalost napada nakon resekcije znatno smanjena, tako da je bila više od 6 meseci bez napada, pa je došlo do korekcije antiepileptičke terapije. Međutim, nekoliko meseci nakon intervencije došlo do razvoja polimorfne simptomatologije. Uz auru straha, obeležje

ranijih napada, dolazi do razvoja produbljene spacio-temporalne dezorijentacije, uz uspostavljanje obrasca paranoidno-depresivne simptomatologije. U kliničkoj slici dominiraju „deja vu“ i „jamais vu“ fenomeni, ali i vizuelne halucinacije, hipotimija i gubitak mobilnosti, ali i manirovano ponašanje. Bolesnica tretirana racionalnom antiepileptičkom politerapijom i neurolepticima nakon čega je došlo do kliničkog poboljšanja slike psihoze i smanjenja učestalosti epileptičkih napada.

## DISKUSIJA

Kao što je poznato, epileptičke krize su čest simptom intrakranijalnih neoplazmi, kao i promena ne-neoplastične etiologije (parazitarne ciste, apscesi, hematomi). Takođe, sama pojava epileptičnih napada, i u kojoj fazi, zavisi od lokalizacije i prirode tumora, odnosno brzine rasta i histološkog tipa neoplazme. Mnogo veća incidencija se sreće u slučajevima neoplazmi koje sporo rastu (astrocitomi manjeg stepena malignosti) nego u velikim malignim gliomima [1]. Najveću učestalost epilepsije imaju bolesnici čije su neoplazme sa sporim rastom lokalizovane blizu rolandičke brazde (Sulcus centralis Rolandi), a odmah potom temporalnih režnja.

Parcijalni napadi su najčešći tip kriza kod bolesnika sa intrakranijalnim tumorima. Kao incijalni simptom tumora, epileptički napadi se opisuju u rasponu od 25 - 40% bolesnika, dok je u dobi od 35 do 55-te godine života, tumor najčešći uzrok konvulzivnih kriza.

Tip krize kod bolesnika sa tumorima mozga obično ukazuje na lokalizaciju poremećene funkcije, ali ne ukazuje na prirodu lezije. Međutim, odsustvo drugih mogućih etioloških faktora u nekoj epilepsiji poznijeg doba treba da pobudi sumnju na tumor mozga kao uzročni factor [2]. Promena obrasca napada u toku evolucije epilepsije, pri čemu mogu nastati novi simptomi i znaci (tzv. obogaćivanje krize) takođe treba da ukaže na neoplazmu kao uzročnu leziju [3].

Posle odstranjenja takvih neoplazmi učestalost postoperativnih kriza se značajno smanjuje ili napadi potpuno prestaju. To zavisi od toga da li je potpuno odstranjeno epileptogeno neoplastično tkivo, kao i od stvaranja postoperativnog ožiljka. Pojava kriza u postoperativnom periodu može da ukaže na pojavu recidiva neoplazme, posebno onda kada je udružena sa pojavom novih neuroloških ispada. U tom slučaju se često viđa porast lokalizovane interiktalne spore EEG aktivnosti [3], ali se definitivna dijagnoza recidiva potvrđuje drugim metodama (CT mozga, NMR, a u slučaju angioma - angiografije).

Što se tiče naše pacijentkinje, kod nje je odstranjen levi temporalni režanj (hipokampus), a napadi su se smanjivali, naročito nakon uvođenja Tegretol CR 400 (karbamazepin), da bi se ponovo javili paralelno sa nastankom interiktalne paranoidne psihoze, tzv. shizofreniformne psihoza (raniji naziv nuklearna shizofrenija).

Interiktalne psihoze spadaju u psihotične poremećaje koji pokazuju temporalne epileptiformne EEG promene sa složenim fokalnim napadima.

Veza između epilepsije i psihoze, poznata je još od antičkog doba, a u 19. veku od strane francuskih autora potvrđena povezanost «ludila» sa patologijom Amonovog roga, a za neke od tih bolesnika H. Džekson je uveo naziv «epileptičko ludilo» kojim se označava da je epilepsija bila glavni uzrok psihijatrijskog poremećaja.

Kasnija ispitivanja, naročito ona u 20-tom veku, su pokazala da postoji veza, ali i određeni antagonizam, između epilepsije i shizofrenije, ali, istovremeno ukazujući na bitnu ulogu organskog moždanog oštećenja u razvoju interiktalne psihoze u bolesnika sa epilepsijom.

Faktori rizika za razvoj psihoze kod bolesnika sa epilepsijom obuhvataju sledeće varijable: godine početka epilepsije, abnormalan nalaz pri neurološkom pregledu, prisustvo automatizama i visceralnih aura, prisustvo multifokalnih šiljaka u EEG-u i šiljaka registrovanih sfenoidalnim elektrodama. MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory) skala pokazuje shizofrena skretanja kod bolesnika sa epilepsijom temporalnog režnja i austom straha [4,5]. Pošto se aure straha i visceralne aure najčešće javljaju kad napad počinje iz amigdalohipokampalnog kompleksa, ukazano je da mezijalno temporalne lezije (u limbičkom sistemu) posebno često mogu da budu udruženi sa razvojem psihoze [6,7,8].

Početak epileptičnih kriza pre 10-te godine života je, u ispitivanju bolesnika sa temporalnom epilepsijom koji su bili podvrgnuti lobektomiji, bio važan faktor rizika za pojavu psihoze. Druga ispitivanja su pokazala da je rizik veći kada postoje složene fokalne krize koje se sekundarno generalizuju [5], nego kada su prisutne samo krize sa početkom u temporalnom režnju, bez daljeg širenja. Po standardizovanim skalama, broj psihičkih promena kod bolesnika sa epilepsijom temporalnog režnja je veći kod onih koji imaju više tipova kriza. U odnosu na EEG nalaze, incidencija psihoze kod bolesnika sa epilepsijom temporalnog režnja je najveća kod onih koji pate od psihomotornih i generalizovanih kriza i koji imaju epileptiformno temporalno EEG žarište udruženo sa bilateralnom šiljak-talas aktivnošću [5,9]. Kod bolesnika sa generalizovanom epilepsijom se češće javlja slika manično-depresivne psihoze, bez paranoidne shizofreniformne psihoze.

Istraživanja Slejtera [10], koja se odnose na višegodišnje praćenje 69 bolesnika sa epilepsijom, kod kojih se razvila klinička slika shizofrenije, su pokazala da je najveći broj njih imao parcijalnu epilepsiju, a 45 od njih je razvilo epileptično žarište u temporalnom režnju. Klinička slika je do te mere bila slična shizofreniji da bi, bez podataka o prethodnoj epilepsiji, na osnovu nje, mogla biti postavljena dijagnoza nuklearne shizofrenije. Fenomenološki su opservirane shizofrene psihoze bile različite, a najčešća (u 46 slučajeva) je bila paranoidna slika. Sumanuta mistična doživljavanja i vizuelne halucinacije bili su češći nego kod shizofrenih bolesnika bez epilepsije. Uz to, nađena je veća razdražljivost, ali i manja hostilnost, sporiji gubitak afektivnog reagovanja i duže epizode socijalne adaptacije u porodici nego kod bolesnika sa endogenom shizofrenijom. Razvoj kliničke fenomenologije nakon ekstirpacije tumora kod naše bolesnice u potpunosti sadržajno korelira sa navedenom pretežnom simptomatologijom iz ovog istraživanja.

Pojava psihoze kod ovih bolesnika je bila u vezi sa trajanjem epilepsije: vreme početka psihoze je bilo u proseku 29,8 godina, a srednje vreme trajanja epilepsije pre pojave shizofrene slike 14,1 godinu. Upadljivo je bilo i odsustvo premorbidne crte shizofrene ličnosti i porodične anamneze psihijatrijskog poremećaja koji bi u grupi bolesnika sa epilepsijom mogao ukazati na predispoziciju ka shizofreniju.

Najvažnija razlika se odnosila na promenu kliničke fenomenologije psihoze u toku evolucije kod bolesnika sa shizofrenijom. U toku 2-3 godine trajanja psihoze epilep-



sija je postajala sve blaža, a 5 bolesnika kod kojih je izvršena lobektomija nisu imali napade u toku godinu dana. Shizofrena simptomatologija se povukla kod 1/3 bolesnika, a ublažila se kod još jedne trećine. Na osnovu toga je izgledalo da su shizofreniji slična stanja predstavljala samo jednu fazu u celokupnom toku epileptične ličnosti. Hronična epilepsija je davala takve promene ličnosti kao što su perseveracije, tupost, psihička usporenost, preopširnost i poremećaj pamćenja. Takvi nalazi su jasno ukazivali da je bolest bila sve tipičnije organska, a manje tipično shizofrena.

U jednom ispitivanju [11] bolesnici sa levostranim EEG promenama i epilepsijom značajno češće su imali simptome nuklearne shizofrenije i sumanutih ideja odnosa nego bolesnici sa desnostranim žarištem. KT promene su takođe češće bile u levoj nego u desnoj hemisferi. Poređenje CT i EEG je pokazalo da EEG ubedljivije dokazuje ovaj odnos, pošto su u pitanju funkcionalne, a ne strukturne promene. Lateralizovanost neepileptiformnih EEG i pozitrono-emisione tomografije (PET) promena se takođe otkriva i kod psihijatrijskih bolesnika bez epilepsije, a dobijeni nalazi ukazuju da su levostrani funkcionalni poremećaji često udruženi sa shizofrenijom.

Mehanizam nastanka psihoze kod bolesnika sa epilepsijom objašnjava se različitim hipotezama. Po pretpostavljenim etiološkim faktorima, najbolje su definisana dva međusobno suprotstavljena koncepta. Prema prvom, shizofreniformne psihoze su epileptičnog porekla i treba ih smatrati »epileptičnim psihozama«. Po drugom konceptu, ovi ove psihoze su manifestacija organskog neurološkog oštećenja i nisu specifične za epilepsiju. Flor-Henri [11] je ukazao, kritikujući prethodnike da nisu imali kontrolnu grupu bolesnika bez epilepsije, da psihoza nije posledica strukturnog moždanog oštećenja, već da, bar kod nekih bolesnika, same karakteristike krize dovode do psihotične slike. Ispitivanja sa dubinskim elektrodama kod psihotičnih bolesnika koji nemaju epilepsiju pokazala su da se u dubokim temporalnim strukturama u toku psihoze registruje šiljak-talas aktivnost, koja se ne može otkriti pomoću uobičajenih EEG elektroda sa polglavine. Ali, oba koncepta podržavaju teoriju afiniteta između psihoze i epilepsije.

Bruens i sar. [12] su zastupali mišljenje da se organski i psihodinamski događaji međusobno potenciraju, jer bolesnik nije u stanju da se zaštiti od životnih promena ako ne koristi patološke mehanizme odbrane koji dovode do psihoze. Prema Pond-u [13] patološka doživljavanja, udružena sa epilepsijom temporalnog režnja postepeno se integrišu u bolesnikov psihički život i dovode do psihoze. Ali, ova shvatanja se ne slažu sa nalazima po kojima lateralizovanost epileptičkog žarišta bitno utiče na psihotičnu simptomatologiju, i ne uzimaju u obzir da se kod nekih bolesnika razvijaju simptomi prvog reda kao kod shizofrenije nuklearnog tipa.

## LITERATURA

1. Engel J Jr, Pedley T.A., (eds) *Epilepsy A Comprehensive Textbook*. Philadelphia-New York:Lippincott-Raven,1997.
2. Adams RD, Victor M. *Principles of Neurology*. Mc Graw Hill Book, New York, 1997.
3. Martinović Ž. Klinička elektroencefalografija i intrakranijalne neoplazme. Institut za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu, Beograd, 1981:1-88.
4. Trimble MR, Schmitz B. The psychoses of epilepsy/schizophrenia. In: J.Engel, Jr,TA. Pedley (eds) *Epilepsy: A Comprehensive textbook*, Lippincott-Raven Press Publishers, Philadelphia, 1997: 2071-2080.

Smanjenje broja neurona u temporalnom režnju nije direktno odgovorno za psihozu, već poremećena aktivnost preostalih neurona. Tejlor [14] smatra da je, da bi se izbegla psihoza, možda bolje da temporalni režanj bude nefunkcionalan, nego da je disfunkcionalan.

## TERAPIJA INTERIKTUSNIH PSIHOZA KOD BOLESNIKA SA EPILEPSIJOM

Potrebno je privremeno isključenje bolesnika iz njegove sredine (gde se njegovi simptomi mogu samo pogoršavati i zbog reakcije drugih osoba na njih) i zaštita bolesnika u strukturisanoj sredini gde educirano osoblje treba da mu pomogne da u izvesnoj meri povрати kontakt sa realnošću.

Kod bolesnika se medikamentno lečenje primenjuje prema vrsti psihotične fenomenologije uz redovnu procenu stanja epilepsije (EEG nalazi i učestalosti kriza) u vreme psihoze.

Kod paranoidnih stanja i drugih shizofreniformnih slika primenjuju se antipsihotici i to: haloperidol, pimozid ili depo preparati Flufenazina koji su manje skloni da precipitiraju epileptične napade. Zbog mogućih interakcija antiepileptika i antipsihotika potrebna je opreznost, pogotovo pri uvođenju terapije. Tako su nađene idiosinkratičke reakcije između hlorpromazina i fenitoina, zbog kojih nastaje pogoršanje psihičkog stanja ili povećanje učestalosti napada. Predlaže se češće određivanje koncentracije antiepileptika u krvi, pre uvođenja i u toku primene antipsihotika. Ukoliko pri lečenju neurolepticima nastane pogoršanje epilepsije ili EEG-a, predlaže se intravenska primena diazepama, kako bi se sprečila dalja pogoršanja (mogućnost nastanka tzv. iktusne psihoze, odnosno nekonvulzivnog kompleksno parcijalnog statusa).

Ukoliko psihotične epizode prerastu u psihoorganske sindrome i u hronična psihotična stanja, u takvim slučajevima preporučuje se upotreba antiepileptika koji najmanje remete kognitivne funkcije (karbamazepin, Na-valproat, klobazam).

## ZAKLJUČAK

Slučaj prikazujemo kao interesantan i redak zbog specifične udruženosti kliničkih ispoljavanja tumorskog procesa sa epilepsijom temporalnog režnja i psihotičnom dekompenzacijom (moguća posledica ekstirpacije tumora ili epileptične bolesti pacijentkinje?). Iako retka, pojava psihoze tek posle temporalne lobektomije ukazuje da se sve psihotične slike ne mogu pripisati isključivo disfunkciji temporalnog režnja, već da važnu ulogu mogu imati i izvantemporalne promene.

5. Trimble MR., Schmitz B (eds) *The Neuropsychiatry of Epilepsy*. Cambridge: Cambridge University Press, 2002.
6. Takeda Y, Inoue Y, Tottori T, Mihara T. Acute psychosis during intracranial EEG monitoring: close relationship between psychotic symptoms and discharges in amygdala. *Epilepsia*, 2001; 42:719-724.
7. Simonović P. *Analiza anksioznosti kod epilepsije*, Magistarska teza, Medicinski fakultet Beograd 2010.
8. Nenadović M, Jašović-Gašić M, Vićentić S, Nenadović N, Simonović P. Anxiety in epileptic patients. *Psychiatr Danub* 2011;23(3):264-9.
9. Geschwind N. Behavioural changes in temporal lobe epilepsy. *Psychological medicine* 1979;9:217-219.
10. Slater E., Beard AW., Glithero E., The schizophrenia / like psychoses of epilepsy. *Brit. J. Psychiatry*, 1963; 109:95-150.
11. Flor-Henry P. Epilepsy and temporal lobe epilepsy: a controlled investigation. *Epilepsia* 1969;10:363-395.
12. Bruens JH. Psychoses In epilepsy. In: Vinken PJ, Bruen GW. eds. *Handbook of clinical Neurology*. Amsterdam: North Holland, 1974; 15:593-610.
13. Pond D., Bidwell B., A survey of epilepsy in 14 general practices. II Social and psychological aspects. *Epilepsia* 1960; 1:285-299.
14. Taylor, DCJ. Ontogenesis of chronic epileptic psychoses: a reanalysis. *Psychological Medicine* 1971;1:247-253.

## ENGLISH

### ASTROCYTOMA WITH CLINICAL FEATURES OF COMPLEX FOCAL SEIZURES AND POST-OPERATIVE PSYCHOSIS

Simonović P.<sup>1</sup>, Kostadinović Momčilović D.<sup>2</sup>, Martinović Ž.<sup>1,3</sup>, Nenadović M.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Institute of Mental Health, Belgrade, Serbia

<sup>2</sup> Child and Adolescent Neurology and Psychiatry Clinic, Belgrade, Serbia

<sup>3</sup> School of Medicine, University of Belgrade

<sup>4</sup> School of Medicine, University of Pristina situated in Kosovska Mitrovica

#### SUMMARY

Case report of a patient with Astrocytoma in parahippocampal region of the left hemisphere who developed schizophreniform psychosis after resection of the left temporal lobe. Mental and neurological status; Scale for positive and negative schizophrenic syndrome (PASS) assessment; MINI (Mini international neuropsychiatric interview, version 4.4; N subcategory for psychotic contents; Scheehan Disability Scale (SDS); Hamilton Depression Rating Scale; Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; EEG; standard and upon sleep deprivation registration; CT and NMR scans of endocranium. A female patient 51 years old has had epileptic seizures since the age of 12; the seizures were defined as simple and complex focal in a form of fixed gaze, motor and ambulatory automatisms with rare secondary generalization, and postictal confusion. After having a NMR scan of endocranium determining a tumour in the left parahippocampal formation, a resection of left temporal lobe was performed identifying a grade II Astrocytoma. After the intervention, a development of polymorph symptomatology occurred with domination of paranoid-depressive syndromes and epileptic seizures with aura consisted of feeling of fear, spatio-temporal disorientation and loss of consciousness. The patient was treated with rational antiepileptic polytherapy and neuroleptics resulting in clinical improvement of psychosis features and decrease of the epileptic seizures frequency. The development of "de novo psychosis" with clinical features of schizophreniform epileptic psychosis coincided with the temporal lobectomy.

**Keywords:** postoperative psychosis, Astrocytoma, temporal lobectomy, schizophreniform psychosis.

# POVEĆANA VREDNOST KARDIJALNOG TROPONINA I U HIPERTROFIČNOJ KARDIOMIOPATIJI I DIJASTOLNOJ SRČANOJ SLABOSTI

## AUTORI

Lazić S.<sup>1</sup>, Rašić D.<sup>1</sup>, Lazić B.<sup>2</sup>, Marčetić Z.<sup>1</sup>, Perić V.<sup>1</sup>, Šipić M.<sup>1</sup>, Pajović S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medicinski fakultet Priština - Kosovska Mitrovica, Interna klinika, Srbija

<sup>2</sup> Medicinski fakultet Priština - Kosovska Mitrovica, Hirurška klinika, Srbija

## SAŽETAK

U radu je prikazana žena stara 73 godine koja je hospitalizovana u jedinicu Intenzivne nege zbog osećaja nedostatka vazduha i atipičnog diskomforta u grudima unazad dva sata. Krvni pritisak na prijemu je bio veoma povišen (240/130 mmHg), kardijalni troponin i iznad referentnih vrednosti (2,1 ng/ml) a inicijalni EKG zapis bio je sugestibilan za infarkt miokarda bez ST elevacije. Ehokardiografska evaluacija i koronarna arteriografija koje su usledile isključile su akutni koronarni sindrom kao uzrok povećanog kardijalnog troponina.

**Gljučne reči:** kardijalni troponin, hipertrofična kardiomiopatija, dijastolna srčana slabost, doplerekardiografija, koronarna arteriografija.

## UVOD

Troponini su regulatorni proteini koji su deo kontraktilnog aparata skeletnih i srčanog mišića. Oštećenje kardiomiocita rezultira gubitkom integriteta njihove membrane i objašnjava detekciju troponina u cirkulaciji. Serumski kardijalni troponin (cTn) kao senzitivni i specifičan marker miokardnog oštećenja je priznati dijagnostički i prognostički marker u akutnim koronarnim sindromima (AKS), pri čemu je ustanovljen limit <0,01 ng/ml [1]. cTn mora biti određen svim bolesnicima sa diskomfortom u grudima i interpretiran u kontekstu kliničke istorije bolesti, EKG nalaza i „imaging“ tehnika od strane kliničara. Povećanje serumskih vrednosti cTn moguće je i bez dijagnoze AKS: u srčanoj slabosti, kardiomiopatijama, miokarditisu, perikarditisu, tahiaritmijama, plućnoj emboliji, renalnoj slabosti, usled toksičnog oštećenja miokarda drogama i hemioterapijom, sepsi, postkardijalnoj hirurgiji, nakon kardioverzije i kardiopulmonalne resuscitacije, ali i u zdravih individua nakon ekscitativnog fizičkog napora [2].

Ng SM. i saradnici su na uzorku od 1000 bolesnika primljenih u jedinicu Intenzivne nege kod 112 detektovali povećane vrednosti cTn pri čemu 45% individua sa povećanim cTn nije imalo AKS u definitivnoj dijagnozi [3]. Missov i saradnici su prvi istraživači koji su 1997. god. publikovali rad kojim su povećani cTn obrazložili srčanom slabošću [4]. Saopštili su srednje vrednosti cTn od 0,74ng/ml kod 35 bolesnika sa hroničnom stabilnom srčanom slabošću. W. Frank Peacock i saradnici su dokazali pozitivnu korelaciju između serumskog cTn i akutnog srčanog popuštanja nekoronarne geneze [5].

cTn može biti detektabilan i u hipertenzivnoj bolesti srca. Osnovna promena miokarda u arterijskoj hipertenziji je hipertrofija leve srčane komore (HLK) s obzirom da kardiomiociti nemaju sposobnost mitotskih deoba. U početku nastajanja HLK je normalan, adaptacioni odgovor na povećani otpor u sistemskoj cirkulaciji. Povećani afterload podiže zidni stres dovodeći do koncentrične hipertrofije, koja sa svoje strane nastoji da normalizuje i vrati u pređašnje stanje povišeni zidni stres. Istraživači Framinghamske studije su 1971 god. saopštili da je konačni ishod netretirane hipertenzije kongestivna srčana slabost [6]. Aslam F. i saradnici su analizirali 196 individua sa ehokardiografskom prezentacijom hipertrofične kardiomiopatije, pri čemu je 62% bolovalo od arterijske hipertenzije [7]. Ova studija ukazuje na čestu pojavu sekundarne hipertenzivno hipertrofične kardiomiopatije. Hipertrofija leve ili desne srčane komore zbog porasta zidnog stresa i relativnog imbalance između zahteva i dopremanja kiseonika miokardu, posebno kod obstruktivne hipertrofične kardiomiopatije može biti uzrok povećanja cTn [8].

## PRIKAZ SLUČAJA

Žena starosti 73 godine prvi put je hospitalizovana u jedinicu Intenzivne nege zbog osećaja nedostatka vazduha i atipičnog diskomforta u grudima unazad dva sata. Faktori rizika za ishemijsku bolest srca su: dugotrajna, neredovno i neadekvatno lečena arterijska hipertenzija, pušenje i hereditet. Na prijemu svesna, orijentisana, afebrilna, dispnoična, gojazna (BMI 29kg/m<sup>2</sup>). Vene vrata nenaglašene, osnovni disajni šum lako oslabljen uz kas-

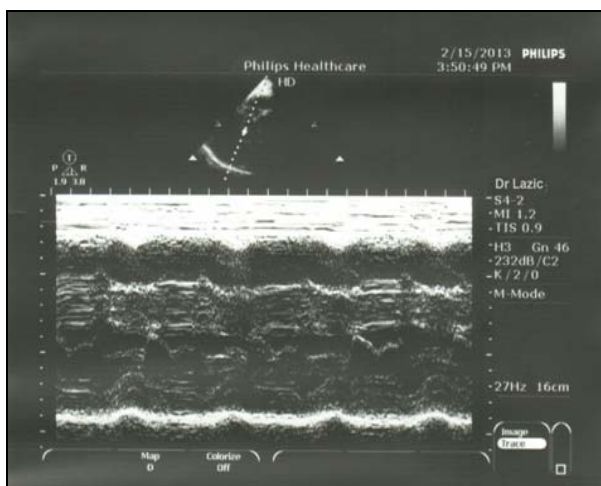
noinspirijumske pukote bazalno. Ritam srca pravilan, srčani tonovi umerene jačine, akcentovan A2, sistolni šum jačine 4/6 sa punktom maksimumom nad aortom i nad iktusom. Krvni pritisak je bio vrlo povišen (240/130 mmHg), kardijalni troponin (cTn I) 2,1 ng/ml, NT proBNP 412 pg/mL, SO<sub>2</sub> 88%, dok su glikemija, krvna slika, parametri bubrežne, jetrine i tiroidne funkcije bili u referentnim vrednostima. Serumska koncentracija troponina I određena je na MINI VIDAS aparatu ELFA tehnologijom, pri čemu je normalna vrednost <0,01 ng/ml.

Slika 1. Inicijalni standardni 12 - Kanalni EKG



Inicijalni standardni 12 - kanalni EKG koji je tokom hospitalizacije bio bez evolucije prezentovao je sinus ritam, srčane frekvence 50/minuti, hipertrofiju leve komore (HLK), descendentan tok ST segmenta uz negativan T talas do 3mm u D1, D2, aVF i simetrično negativne, duboke T talase u prekordijalnim odvodima i do 10mm (slika 1).

Slika 2. Uzdužni parasternalni presek (PLAX) - M mod. Enormna hipertrofija septuma i zadnjeg zida uz normalnu komorsku šupljinu



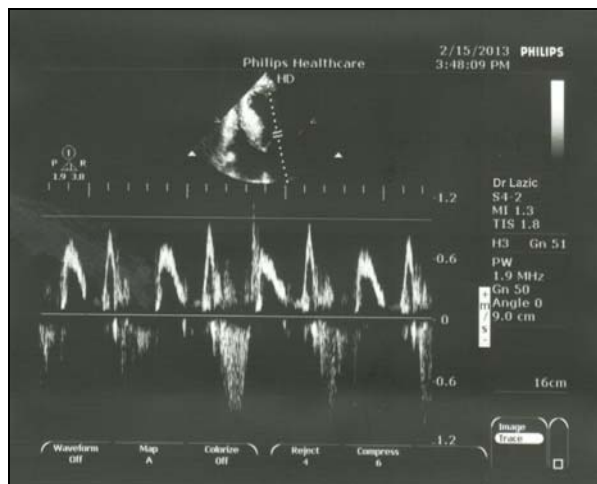
Rhodoplerkardiografski pregled (rađen po ASE preporukama na aparatu PHILIPS HD7, Bothell, Washington, USA, 2008): sklerotična aorta normalnog promera u korenu 30mm, u ushodnom delu dilatirana do 44mm, aortna valvula trolisna i dobre sistolne separacije, uz trivijalnu AR. Leva pretkomora dilatirana 45mm, uz pseudonorma-

lan transmitralni protok pri Valsalva manevru i MR od 1+ (slika 2). Leva komora normalne ESD i EDD (30/49mm), snažnih i izrazito hipertrofičnih zidova, IVSd do 24mm, LVPWd 15mm (slike 3 i 4). EF 72%, bez segmentnih ispada kinetike u momentu pregleda. Desne srčane šupljine su izgledale normalno, uz trag TR. SPDK 35 mmHg. Nije viđen izliv u perikardu.

Slika 3. Uzdužni parasternalni presek (PLAX) - B mod. Enormna hipertrofija septuma i zadnjeg zida, šira i sklerotična aortadilatirana leva pretkomora



Slika 4. Pseudonormalan transmitralni protok (PW) pri Valsalva manevru iz 4 Ch



Koronarografija je usledila petog dana nakon prijema i pokazala da su glavno stablo, LAD, ACx i RCA bez stenozna celom dužinom, uz normalan koronarni protok.

#### Skraćenice:

- cTn - kardijalni troponin
- AKS - akutni koronarni sindrom
- HCM - hipertrofična kardiomiopatija
- HLK - hipertrofija leve komore
- NSTEMI - infarkt miokarda bez ST elevacije
- LAD - prednja descendentna arterija
- ACx - arterija cirkumfleksa
- RCA - desna koronarna arterija

## DISKUSIJA

U studiji Biener M. i saradnika publikovanoj 2013. god., od 635 neselektovanih individua sa anginom pektoris i pozitivnim cTn, 11,5% je imalo nestabilnu anginu pektoris, 24,7% infarkt miokarda bez ST elevacije. a čak 63,8% su bile individue sa pozitivnim cTn bez AKS [9], kao i u našem slučaju.

Efekat starosnog doba na dijagnostičke i prognostičke performanse cTn evaluirali su Normann i saradnici na uzorku od 342 bolesnika sa AKS i 442 bolesnika bez AKS [10]. Zaključili su da povećanje cTn u mlađoj populaciji češće asocira sa AKS, a u starijoj populaciji (>75g) sa nekoronarnim bolestima, što je podudarno sa prikazom naše bolesnice stare 73 god. Isti autori navode da povećani cTn u starijoj populaciji značajno otežava diferencijalnu dijagnozu prema NSTEMI što se pokazalo i u našem slučaju. EKG na prijemu bio je sugestibilan na NSTEMI koje su egzaktnije dijagnostičke metode negirale. Izostanak evolucije EKG promena i njihovo tumačenje u svetlu kompleksnog kliničkog i dijagnostičkog miljea opravdali su naše mišljenje da su promene posledica morfo- funkcionalnog srčanog oštećenja usled arterijske hipertenzije. Bjorn Zethelius i saradnici smatraju da koncentracija cTn raste sa starenjem u individua bez kliničke simptomatologije ishemijske bolesti srca, sugerišući „tiha miokardna oštećenja“ [11]. Autori ove studije ističu značaj cTn u predikciji mortaliteta individua koje inicijalno nisu imale akutni koronarni događaj.

Hipertrofična kardiomiopatija (HCM) kod naše bolesnice je predominantno dijastolnim mehanizmima evoluirala ka srčanoj slabosti a povećane vrednosti cTn tumačimo osnovnom bolešću, hemodinamskim uticajem povišenog krvnog pritiska i srčanim popuštanjem. Evidentan pseudonormalan transmitralni protok pri Valsalva manevru, uz normalnu sistolnu funkciju leve komore i prisutne Framinghamske kriterijume srčane slabosti opravdavaju naš stav da se predominantno radi o dijastolnoj srčanoj slabosti. Predpostavljeno smanjena komplijansa leve komore naše bolesnice zbog enormne komorske hipertrofije kompenzatorno povećava pritisak u levoj pretkomori radi održanja minutnog volumena. Povećanje pretkomorskog pritiska i pritiska punjenja leve komore što je verovatni patofiziološki supstrat u našem prikazu inicirali su kliničku prezentaciju srčane slabosti. Smanjena tolerancija na napor izazvana ovim mehanizmom dobro je proučena. Viefried Dihn i saradnici su u svojoj studiji na strogo selekcioniranoj populaciji sa dijastolnom srčanom slabošću zaključili da je vrednost cTn u korelaciji sa stepenom dijastolne disfunkcije [12]. Naš prikazani slučaj ima potporu u rezultatima ove studije s obzirom da je prisutna dijastolna disfunkcija drugog stepena. Od posebnog je interesa da su autori ove studije prvi demonstrirali asocijaciju između cTn i dijagnoze primarno dijastolne srčane slabosti u odsustvu koronarne arterijske bolesti.

NT proBNP je u našem slučaju umereno povećan. De Boor i saradnici saopštavaju niže vrednosti NT proBNP-a u bolesnika sa predominantno dijastolnom srčanom slabošću nego u onih sa sistolnom srčanom slabošću [13].

Treba respektovati rezultate Thomas. Wallace i saradnika koji su u svojoj studiji na 3557 individua zaključili da je u opštoj populaciji povećanje cTn retko bez prisutne srčane slabosti, hipertrofije leve komore, ishemijske bolesti srca i šećerne bolesti [14]. Takođe ističu da i minimalna povećanja cTn mogu reprezentovati

subklinička srčana oštećenja sa značajnim kliničkim implikacijama. Vinay S. i saradnici su publikovali rad u kome su saopštili umereno povećane vrednosti cTn (u rasponu od 0,05-0,09 ng/ml) kod bolesnika hospitalizovanog zbog akutnog edema pluća kome je koronarografija bila normalna [15]. Braunwald smatra da su multipli potencijalni doprinoseći mehanizmi povećanog cTn u srčanoj slabosti, uključujući subendokardnu ishemiju, oštećenje kardiomiocita oksidativnim stresom, hibernirani miokard, ćelijsku apoptozu [16]. Sundstrom J. i saradnici čak i minorna povećanja cTn dovode u vezu sa asimptomatskom srčanom disfunkcijom [17]. U Valsartan Heart Failure Trial u 98% pacijenata sa stabilnom hroničnom srčanom slabošću nekoronarne geneze detektovan je cTn [18].

Mehanizmi miokardnog oštećenja neishemijske geneze su vrlo kompleksni i nedovoljno proučeni. Izučavani su markeri kolagenog metabolizma i njihova korelacija sa povećanim cTn u slučajevima predominantno dijastolne srčane slabosti [19]. Naravno da ovakva istraživanja uveliko prevazilaze mogućnosti ustanove gde je naša bolesnica lečena.

Čest razlog elevacije cTn nekoronarne geneze je teška arterijska hipertenzija ili hipotenzija [20], što je absolutno podudarno sa našim slučajem. De Simone i saradnici su dokazali da evoluciji ka srčanoj slabosti pogoduju i više od same komorske geometrije zapravo hemodinamski uticaji kao što su srčana frekvencija i visina arterijskog krvnog pritiska [21]. Značajan hemodinamski uticaj veoma povišenog krvnog pritiska na dijastolne i kliničke performanse ima potporu u našem prikazu i ne sme se ignorisati, a literaturno je podržan. Brza komorska frekvencija je u apikalnoj hipertrofičnoj kardiomiopatiji u radu S. Lazić bila uzrok povećanja cTn pri čemu je koronarni angiogram bio normalan [22]. Isti autor opisuje tešku febrilnu infekciju pluća kao mogući okidač poremećaja endotelne funkcije praćen povećanim cTn i normalnim koronarografskim rezultatom [23]. S. Arlati i saradnici su dokazali da je moguće povećanje cTn u stanjima teškog hipovolemijskog šoka sa krvim pritiskom <90mmHg u trajanju >60 minuta, a bez ikakvih EKG znakova ishemijske bolesti [24]. Angheloiu GO i saradnici su na uzorku od 40 konsekutivnih bolesnika bez kliničke sumnje na AKS a primljenih zbog srčane slabosti dokazali pozitivnu korelaciju između EKG kriterijuma hipertrofije leve komore sa vrednostima sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska i sa prosečnom vrednošću povećanog cTn [25].

Koncept "demand ischemia" bez signifikantne arterijske bolesti označava disproporciju između miokardnih zahteva za kiseonikom i dopremanja istog a bez limitiranog protoka epikardijalnim stenozama. Osim koncepta ishemijske bolesti zbog povećanih zahteva hipertrofičnog miokarda, mišljenja smo da je i povećanje miokardnog stresa zida zbog hipertrofije i srčanog popuštanja doprinelo povećanju cTn. Od 74 pacijenata bez koronarne obstruktivne bolesti u studiji Hamwi SM i saradnika 1/3 bolesnika sa enormno povećanom masom leve komore imala je povećan cTn što je takođe u kontekstu komorske hipertrofije u našem slučaju [8]. cTn > 0,01ng/ml je u studiji Kai M Eggersa i saradnika bio u značajnoj korelaciji sa masom leve komore, pri čemu je korelacija bila češća u studiranih participantata sa hipertrofijom leve komore [26]. Toru Kubo i saradnici su 2013. godine publikovali studiju koja je evaluirala 183 osobe sa HCM, pri čemu su zaključili da je cTn nezavistan prediktor loše prognoze [27]. Studija T. K. Bakshi je analizirala 21

bolesnika sa povećanim cTn i normalnom koronarnom angiografijom [28]. Saopštili su da je kod jednog bolesnika uzrok povećanog cTn bila kongestivna srčana slabost, perikarditis kod 2 bolesnika, kod 5 su viđeni segmentni ispadi kinetike stres ehokardiografijom, a kod 10 bolesnika nije otkriven razlog povećanog cTn.

## ZAKLJUČAK

---

Povećanje cTn nije uvek posledica akutnog koronarnog sindroma. Neophodna je korektna interpretacija kardijalnih biomarkera i ehokardiografskog nalaza u svetlu kliničke slike, a sa ciljem dijagnostičke efikasnosti bolesnika sa srčanom slabošću i anginom pektoris. Egzaktna potvrda statusa koronarne cirkulacije se mora obezbediti koronarografijom.

## LITERATURA

---

1. Apple FS, Parvin CA, Buechler KF, Christenson RH, Wu AHB, Jaffe AS. Validation of the 99th percentile cutoff independent of assay imprecision(CV) for cardiac troponin monitoring for ruling out myocardial infarction. *Clin Chem* 2005; 51: 2198-2200.
2. Mingels AMA, Jacobs LHJ, Kleijnen VW, Laufer EM, Winkens B, Hofstra L, Wodzig VW, van Diejen-Visser MP. Cardiac troponin elevations, using highly sensitive assay, in recreational running depend on running distance. *Clin Res Cardiol* 2010; 99: 385-391.
3. Ng SM, Krishnaswamy P, Morrissey R, Clopton P, Fitzgerald R, Maised AS. Mitigation of the clinical significance of spurious elevations of cardiac troponin I in settings of coronary ischaemia using serial testing of multiple cardiac markers. *Am J Cardiol*. 2001; 87: 994-9; A4.
4. Missov E, Calzolari C, Pan B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation*. 96 1997: 2953-2958.
5. W. Frank Peacock, IV, MD. Teresa De Marco MD., Gregg C Fonarow, MD, Deborah Direcks et al. Cardiac Troponin and Outcome in Acute Heart Failure. *N Engl Med* 2008; 358: 2117-2126.
6. Mc Kee Pa, Castelli WP et al. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl Med* 1971; 285: 1441-1446.
7. Aslam F, Hague A, Foody J, Shironi J. The frequency and functional impact of overlapping hypertension on hypertrophic cardiomyopathy: a single-center experience. *J Clin Hypertens*(Greenwich). 2010 Apr; 12(4): 240-5.
8. Hamwi SM, Sharma AK, Weissman NJ, Goldstein SA, Apple S, Canos DA, et al. Troponin I elevation in patients with increased left ventricular mass. *Am J Cardiol* 2003; 92: 88-90.
9. Biener M, Mueller M, Vafaie M, Jaffe AS, Widera C, Katus HA, Giannitsis E. Diagnostic performance of rising, falling, or rising and falling kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in an unselected emergency department population. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013 Dec 1; 2(4):314-22.
10. Normann J, Mueller M, Biener M, Vafaie M, Katus KA, Giannitsis E. Effect of older age on diagnostic and prognostic performance of high-sensitivity troponin T in patients presenting to an emergency department. *Am Heart J* 2012 Nov; 164(5): 698-705.
11. Bjorn Zethelius, MD, PhD; Nina Johnston, MD; PerVenge, MD, PhD. Troponin I as a Predictor of Coronary Heart Disease and Mortality in 70-Year old man. *Circulation* 2006; 113: 1071-1078.
12. Viefried Dinh, Werner Nickl, Reiner Futh, Mark Lankisch, Georg Hess, Dietmar Zdunek, Thomas Scheffold, Michael Coll Barroso, Klaus Tiroch, Dan Ziegler and Metchiour Seyfarth. High sensitive troponin T and heart fatty acid binding protein: Novel biomarker in heart failure with normal ejection fraction? A cross-sectional study. *BMC Cardiovascular Disorders* 2011; 11: 41.
13. De Boer RA, Luk DJ, Jaarasma T, Van der Meer P, Voors AA, Hillage HL, Van Voldhuisen DJ. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med* 2011; 43: 60-68-
14. Thomas W. Wallace, MD., Shuaib M. Abdulah, MD., Mark H. Drayner, MD, MHSc., Sandrep R. Das, MD, MPH., Amit Khera, MD, MSc., Darrenk. McGuire, MD, MHSc., Frank Wians, PhD., Marc S. Sabatine, MD, MPH, David A. Morrow, MD, MPH. James A. de Lemos, MD. Prevalence and Determinants of Troponin T Elevation in the General Population. *Circulation* 2006; 113: 1958-1965.
15. Vinau S. Mahajan, MD, Phd, Petr Jarolim, MD, PhD. How to Interpret Elevated Cardiac Troponin Levels. *Circulation* 2011; 124: 2350-2354.
16. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl Med*. 2008; 358: 2148-2159.
17. Sundstrom J, Ingelsson E, Berglund L, Zethellius B, Lind L, Venge P, Arnlov J. Cardiac troponin I and risk of heart failure: a community based cohort study. *Eur Heart J*. 2009; 30: 773-781.
18. Latini R, Masson S, Anand S, Missov E, Carlson M, Vago T, Angelici L, Barlera S, Parrinello G, Maggioni AP, Tognoni G, Cohn JN. Val-HeFT Investigators. Prognostic value of Very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable heart failure. *Circulation* 2007; 116: 1242-1249.

19. Cop WJ, Gottdiener JS, de Filipi CR, Barasch E, Seliger SL, Jenny NS, Christenson RH. Cardiac microinjury measured by troponin T predict collagen metabolism in adults > 65 years with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2012; 5: 406-413.
20. Klein Gunnlwiak, J. M. and J. J. Van de Leur. Elevates troponin T contrentations in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2003. 29(12): p 2317-22.
21. De Simone G, Greco R, Mureddu GF, et al. Relation of left ventricular diastolic properties to systolic function in arterial hypertension. *Circulation* 2000; 101: 152-7.
22. Snezana Lazic, Slavica Pajovic, Radojica Stolic, Daniela Celic. Acute coronary syndrome without ST segment elevation in hypertrophic cardiomyopathy and normal coronary angiogram: a case report. *Cardiol Croat.* 2013; 8(9): 282.
23. S. Lazic, S. Pajovic, D. Celic, M. Sipic. Normal coronary arteries and myocardial infarction-case report. *EuroThrombosis Summit* 2012; Viena Austria, abstract book, p 20.
24. S. Arlati, S. Brenna, L Prencipe, A. Marocchi, GP. Casella, M. Lanzani, C. Gandini. Myocardial necrosis in ICU patients with acute non-cardiac disease: a prospective study. *Intensive Care Med* 2000; 26: 31-37.
25. Angheloiu GO, Dickesson Rp, Ravakhah K. Etiology of troponin I elevation in patients with congestive heart failure and low clinical suspicion of myocardial infarction. *Resuscitation* 2004 Nov; 63(2): 195-201.
26. Kai M. Eggers, Lars Lind, Hakan Ahlestrom, Tomas Bjeruer, Charlotte Ebeling Barbier, Anders Larsson, Per Venge, and Bertie Lindahl. *European Heart Journal* 2008; 29: 2252-2258.
27. Toru Kubo, Hiroaki Kitaoka, Shigeo Yamanaka, Takayoshi Hirota et al. Significance of High Sensitivity Cardiac Troponin T in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(14): 1252-1259.
28. T. K. Bakshi, M. K. F. Choo, C. C. Edwards, A. G. Scott, H. H. Hart, G. P. Armstrong. Causes of elevates troponin I with a normal coronary angiogram. *Internal Medicine Journal* Nov 2002; 32(11): 520-525.

## ENGLISH

#### ABNORMALLY HIGH VALUES OF CARDIAC TROPONIN I IN HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY AND DIASTOLIC HEART FAILURE

Lazić S.<sup>1</sup>, Rašić D.<sup>1</sup>, Lazić B.<sup>2</sup>, Marčetić Z.<sup>1</sup>, Perić V.<sup>1</sup>, Šipić M.<sup>1</sup>, Pajović S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medical Faculty Pristina - Kosovska Mitrovica, Internal Clinic, Serbia

<sup>2</sup> Medical Faculty Pristina - Kosovska Mitrovica, Surgical Clinic, Serbia

#### SUMMARY

This paper presents a 73-year old woman who was hospitalized in the Intensive care unit because of shortness of breath and atypical chest discomfort two hours ago. Blood pressure on admission was very high (240/130 mmHg), cardiac troponin I was above the reference value (2,1 ng/ml) and initial ECG recording was suggestibile for myocardial infarction without ST elevation. Echocardiographic evaluation and coronary arteriography that followed rule out acute coronary syndrome as a cause of increased cardiac troponin.

**Keywords:** cardiac troponin, cardiomyopathia hypertrophica, diastolic heart failure, dopplerechocardiography, coronary arteriography.





# APERTOV SYNDROM (ACROCEPHALOSYNDACTYLIA)

## AUTORI

Milovanović J., Čukalović M., Krdžić B., Odalović D., Milanović T.  
Medicinski fakultet Priština - Kosovska Mitrovica, Srbija

## SAŽETAK

Apertov sindrom je dobio ime po Francuskom lekaru, Eugenu Apertu koji je 1906. godine opisao anomalni oblik lobanje (akrocefalija) sa sinostozom koronarnih sutura i hipoplazijom sfenoetmoidnomaksilarnog dela lica, kao i sindaktilijom prstiju šake i stopala. Apert čini približno 4,5% svih kraniosinostoza. Sa prevalencom 1:160 000-200 000, nasleđuje se autosomno dominantno, i u 25% slučajeva nalaze se sveže mutacije. Ovaj sindrom nema predilekcije prema polu i rasi, varira u težini forme u kojoj se manifestuje. Anomalije unutrašnjih organa su vrlo retke, ali je mentalna retardacija prisutna u oko polovine osoba sa ovim sindromom. Apertov sindrom se ne leči, ali hirurška korekcija može pomoći u rešavanju nekih problema.

**Ključne reči:** Apert syndrome, craniosynostosis, syndactylia.

## UVOD

Apertov sindrom (acrocephalosyndactylia) je kraniofacijalna disostoza, koja nastaje kao posledica nove mutacije u spermatogenezi starijeg oca. Učestalost je 1:160 000- 200 000 novorođenih.

Kraniosinostoze predstavljaju stanje prevremene fuzije jedne ili više kranijalnih sutura i imaju za posledicu deformaciju lobanje, kao i sprečavanje razvoja mozga zbog smanjenja intrakranijalnog prostora [1].

Opisano je preko 100 sindroma sa kraniosinostozama, među njima i autosomno dominantni sindrom Apert, koga je 1906.god. opisao Eugen Apert kao anomalni oblik lobanje sa sinostozom koronarnih sutura i hipoplazijom sfenoetmoidnomaksilarnog dela lica. Čelo je ravno, usko, izražen je hipertelorizam, koren nosa je udubljen, prisutna je prognacija. Postoji neprogresivna ventrikulomegalija, ali neprogresivni hidrocefalus. Sindaktilija prstiju šake i stopala u tipičnom Apertovom sindromu zahvata sve prste, nekada i koštane delove. Šaka ima izgled kašike ili "akušerske ruke", ako je palac slobodan. Karakteristika šake sa slepljenim prstima je jedan zajednički nokat za 2.,3., 4. i 5. prst [2,3,4].

Anomalije unutrašnjih organa su vrlo retke, ali je mentalna retardacija prisutna u bar 50% bolesnika, a u 2% je vrlo teška. Manja je ako se kraniotomija izvede što ranije [5,6,7].

## PRIKAZ SLUČAJA

Muško novorođenče, i dete iz i normalne trudnoće. U toku trudnoće majka dobijala samo vitamine. Porođaj normalan. Apgar score 6/7, gestaciona starost 39-40 nedelja, PM=4310g, PD=60cm, OG=36cm, vodenjak pukao

2 sata pre porođaja, zamućena plodova voda. Pupčanik normalan. Po rođenju primilo K vitamin i Dexason. Zbog multiplih anomalija, pod sumnjom na Apertov sindrom, poslato u Centar za neonatologiju Klinike za pedijatriju u Kragujevcu, a zatim u cilju dopunskog dijagnostičkog ispitivanja dismorfije u IMD, Novi Beograd.

Podaci dobijeni iz prpratne dokumentacije (dete nema pratioca).

U neonatalnom periodu, zbog znakova sistemske inflamacije lečeno antimikrobnom terapijom, u istom periodu je zbog konvulzivnih napada dobijalo i Phenobarbiton. Tokom 2 meseca hospitalizacije u Kragujevcu napredovalo 800 grama u telesnoj masi.

Pri prijemu u našu ustanovu, odojče uzrasta 3 meseca i 25 dana, svesno, sa izraženim inspiratornim stridorom, sa multiplim anomalijama glave i ekstremiteta. Glava izmenjene konfiguracije, trigonocefalična. Velika fontanela u ravni koštanog okvira, široko otvorena, koja se produžava sagitalnim šavom put okcipitalne kosti. Rime okuli simetrično postavljene, bulbusi prominiraju. Ušne školjke niže postavljene i lošije modelirane. Nos ugnut. Vrat kratak, slobodan na antefleksiju. Pulmo: normalan disajni šum, niskotonski monofoni zvižduci (Slika 1).

Ekstremiteti slobodno pokretni, deformiteti u smislu sindaktijila 2.-3.-4. prsta na šakama, kao i na stopalima (Slika 2, slika 3).

CNS: generalizovana hipotonija( primitivni refleksi se ne izazivaju). Fizikalni nalaz po ostalim sistemima b.o.

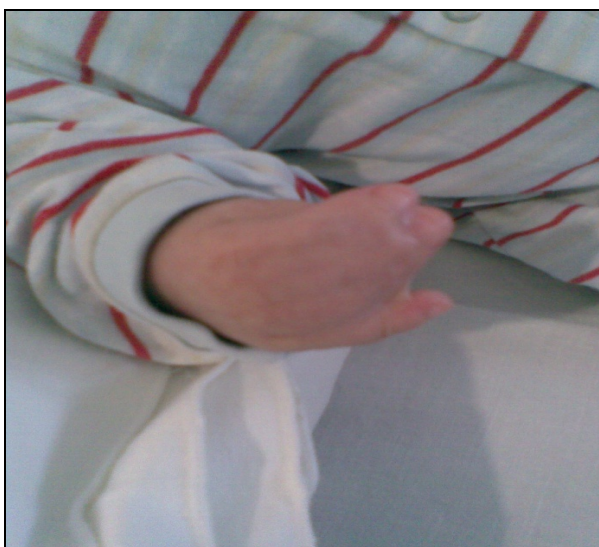
Na osnovu izgleda, na rođenju, postavljena je sumnja na kraniosinostozu (Apertov sindrom), te je upućeno radi dopunskog dijagnostičkog ispitivanja dismorfije u IMD, Novi Beograd, kom prilikom je urađen MDCT glave: tarencefalija sa koronarnom kraniosinostozom i širokom sagitalnom suturom. Agenezija korpusa kalozuma sa

tipičnim položajem i izgledom komora. Mega cisterna magna. Fiberoptička nazolaringoskopija: obostrano nosni hodnici veoma suženi do hoana, usled hipertrofije nosnih konhi i deformacije septuma. Hoane obostrano sužene u sklopu deformiteta glave i neprohodne za fiberoptiku. Načinjena orofaringoskopija pri čemu je nađena laringomalacija, epiglottis elongiran i uzdužno savijen. Otitis med. ac. suppurativa bill (ORL pregled).

Slika 1. Izgled odojčeta (3mes.) sa Sy. Apert



Slika 2. Izgled šake



Na osnovu kliničke slike i RTG nalaza postavljena je dijagnoza Apertovog sindroma. Konsultovan je i neurohirurg koji indukuje neurohiruršku intervenciju (craniotomija).

Deteta se prevodi u regionalnu bolnicu do planirane hirurške intervencije. A u toku je smeštaj deteta u ustanovu za decu bez roditeljskog staranja.

Slika 3. Izgled stopala



## DISKUSIJA I ZAKLJUČAK

Prema podacima pojedinih autora, urođene malformacije kraniofacijalne regije sreću se kod oko 42 bolesnika na 1000 rođenih, a jedan od razloga za njihovu pojavu su i prematurusne sinostoze kostiju lobanje i lica [1].

Opisano je preko 100 sindroma sa kraniosinostozama, među njima je i Apertov sindrom, koji se nasleđuje autosomno dominantno, i koji čini približno 4,5% svih kraniosinostozama. Ovaj sindrom ima prevalencu 1:160 000-200 000, i u 25% slučajeva nastaje kao posledica sveže mutacije u spermatogenezi starijeg oca. Nema predilekcije prema polu i rasi, ali se najčešće opisuje u Azijata [8]. Rizika ponavljanja u istoj generaciji ne postoji.

Nema leka za Apertov sindrom, ali mnogo može biti urađeno u cilju prevencije ili tretmana komplikacija, i na taj način, pomoći deci sa ovim sindromom, koliko je moguće, da normalno rastu.

Dijagnoza svih oblika acrocephalosyndactylia se postavlja, kao i u ostalim malformacijskim sindromima, detaljnim kliničkim pregledom i RTG pregledom koštanog sistema, posebno glave, šake i stopala [9].

Prenatalni 3D ultrazvuk i magnetna rezonanca u drugom trimestru trudnoće, mogu postaviti dijagnozu Apertovog sindroma. Mogućnost prenatalne dijagnoze daje detaljan ultrazvučni pregled koštanog sistema nakon 20. gestacione nedelje, kao i genetske analize i genetska savetovališta.

## LITERATURA

1. Horbelt CV. Physical and oral characteristics of Crouzon syndrome, Apert syndrome, and Pierre Robin syndrome sequence. Gen Dent 2008;56(2):132-4.

2. Mukhopadhyay AK, Mukherjee D., Apert 's syndrome. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2004;70:105-7.
3. Cohen MM Jr, Kreiborg S. New indirect method for estimating the birth prevalence of the Apert 's syndrome. Int J Oral Maxillofac Surg 1992;21:107-9.
4. Sohi BK, Sohi AS. Apert 's syndrome. Indian J Dermatol Venereol Leprol 1980;46:169-72.
5. Coomaringam S., Rothe P. Apert syndrome in newborn infant without craniosynostosis. J Craniofac Surg. May 2012;23(3):e209-211.
6. Cohen MM Jr, Kreiborg S. An updated pediatric perspective on the Aper syndrome. Am J Dis Child 1993;147:989-93.
7. Glaser RL, Broman KW, et al. The paternal-age effect in Apert syndrome is due, in part, to the increased frequency of the mutation in sperm. Am J Hum Genet 2003;73:939-47.
8. Saritha S., Sumangala, Supriya G, Praveen M. Apert syndrome( Acrocephalosyndactyly): a case report. Int J Res Med Sci 2013;1:36-40.
9. Kinsman Si, Johnston MV. Congenital anomalies of the central nervous system. In: Kligeman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics 18th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier;2007:chap 592.

## ENGLISH

## APERT SYNDROME (ACROCEPHALOSYNDACTYLY)

Milovanović J., Čukalović M., Krdžić B., Odalović D., Milanović T.  
Medical faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

## SUMMARY

Apert syndrome is named for the French physician, Eugen Apert who was, in 1906. described anomalous shape of the skull with coronary suture synostosis and hypoplasia sphenoidmaxillary part of the face and fingers syndactyly of hands and feet. Apert syndrome accounts for about 4,5% of all craniosynostosis. With the prevalence of 1:160 000-200 000, inherited in an autosomal dominant, and in 25% of cases are fresh mutations in the gene. This syndrome has no predilection by gender and race, varies in severity form in witch it is manifested. Anomaly of internal organs are very rare, but half of the patients with this syndrome have mental retardation. Apert syndrome has no cure, but surgery can help to correct some of the problems.

**Keywords:** Apert syndrome, craniosynostosis, syndactyly.

---



## FIBROADENOM AKCESORNOG TKIVA DOJKE U AKSILI

### AUTORI

Đerković B.<sup>1</sup>, Mitić N.<sup>1</sup>, Vukićević D.<sup>1</sup>, Nedeljković V.<sup>1</sup>, Vitković L.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut za patologiju, Medicinski fakultet u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

<sup>2</sup> Institut za histologiju, Medicinski fakultet u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

### SAŽETAK

Razvoj akcesornog tkiva dojke je posledica izostanka regresije zaostataka mlečne linije u toku embriogeneze. Ovakvi zaostaci mogu se naći bilo gde na ventralnoj strani tela, protežući se od aksile do pubičnog regiona a najčešće se mogu naći u regiji aksile. Na ovakvom tkivu mogu se pojaviti skoro istovetne promene koje zahvataju i normalnu dojku, od benignih netumorskih promena do benignih i malignih tumora. Prikazan je slučaj 23-godišnje žene koja je imala unilateralnu, solitarnu promenu u aksili koja je hirurški odstranjena. Uputna dijagnoza je bila: "Lymphadenopathia axillaris lat. sin.". Nakon odstranjenja promene i standardne patohistološke evaluacije na rutinskim hematoksilin-eozin (HE) preparatima postavljena je dijagnoza fibroadenoma, koja je primenom imunohistohemijskih (IHH) bojenja potvrđena i u skladu je sa nalazima kod klasičnog fibroadenoma. Akcesorno tkivo dojke u aksili je redak nalaz, a tumori u ovakvom tkivu još su ređi. Patohistološka potvrda je obavezna, pri čemu se moraju isključiti maligni tumori koji su češći u ovakvim slučajevima i javljaju se u ranijem uzrastu.

**Cljučne reči:** Akcesorno tkivo dojke, ektopično tkivo dojke, fibroadenom.

### UVOD

Ektopično tkivo dojke nastaje zbog izostanka regresije zaostataka ektodermalnih nabora mlečne linije, na ventralnoj strani tela, protežući se od aksile do pubičnog regiona.

Akcesorne dojke se pojavljuju češće kod žena sa učestalošću 2-6%. Na ovakvom tkivu se mogu pojaviti skoro sve vrste promena koje zahvataju normalnu dojku, od benignih netumorskih promena do malignih tumora.

Fibroadenomi su najčešći tumori dojke uopšte, a prezentuju se u vidu jasno ograničenih, bezbolnih, inkapsuliranih masa, kod mlađih žena.

Mi u ovom radu prezentujemo slučaj 23-godišnje žene sa potkožnom tumorskom promenom u aksili, koja je histološki potvrđena kao fibroadenom dojke.

### PRIKAZ SLUČAJA

U našem prikazu slučaja radi se o 23-godišnjoj ženi, koja je primljena i stacionirana na Klinici za hirurgiju KBC Priština (Gračanica), sa žalbom na postepeno uvećanje "limfnog čvora" u aksili. Promena postepeno raste 15 meseci, a pacijentkinja doskora nije imala značajnijih simptoma, osim povremenog osećaja zatezanja, težine, trnjenja i diskomfora u pokretima i funkciji ruke.

Dojke pacijentkinje su normalno razvijene, bez palpatorno uočljivih promena.

Ostale sekundarne seksualne karakteristike su normalno razvijene.

Druge razvojne malformacije nisu nađene, kao ni slične promene i druge specifičnosti u porodičnoj anamnezi, osim što je majka operisala karcinom dojke 1998.g.

Pacijentkinja nije rađala. Tokom ciklusa nije dolazilo do uvećavanja čvora ili pojave bola u aksili.

Na palpatornom pregledu promena je bila bezbolna, solitarna, jasno ograničena, pokretna u odnosu na okolinu, veličine većeg oraha, srednje-čvrste, elastične konzistencije.

Hirurškom ekscizijom u totalnoj anesteziji čvor je kompletno odstranjen a materijal je poslat na Institut za patologiju Medicinskog fakulteta u Prištini (Kosovska Mitrovica). Pacijentkinja je ostala u bolnici jedan dan a postoperativni tok je bio uobičajen, bez komplikacija. Rana je zarasla „per primam intentionem“, i posle 7 dana su skinuti konci.

Nakon 12 meseci od operacije nije došlo do pojave rekurencije.

Čvor se opisuje kao "uvećan limfni nodus", dok je radna dijagnoza bila "Lymphadenopathia axillaris lat. sin."

Na koži iznad promene nisu nađene ni areola ni bradavica.

Makroskopski, dobijena je mekotkva promena dimenzija 46x41x26 mm, mase 25 grama, inkapsulirana, glatke, sjajne površine, bez okolnog masnog tkiva, beličaste boje, srednje čvrste konzistencije. Na serijskim preseccima uočavalo se multilobulirano beličasto tumorsko tkivo, homogenog izgleda, jasno inkapsulirano, fokalno sa mikrocističnim prostorima. Na osnovu makroskopskog izgleda dijagnoza "uvećanog limfnog nodusa" nije mogla biti potvrđena.

Urađena je kompletna patohistološka analiza, nakon izrade preparata po metodi HE, nađeno je tumorsko tkivo klasičnog fibroadenoma dojke.

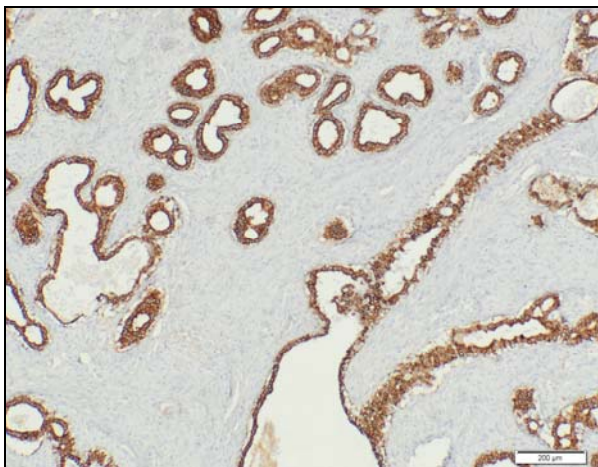
Urađena su i dodatna imunohistohemijska bojenja na neke od standardnih receptora za tkivo dojke (citokeratin AE1/AE3, progesteron, estrogen) i dva nestandardna (HER 2 i Ki 67). Za kompletnu vizuelizaciju kompleksa antigen-antitelo korišćena su sledeća antitela:

- za AE1/AE3: Dako Cytokeratin poliklonalno antitelo miša, u tečnoj formi, razblaženje 1/50, pozitivna kontrola - koža, negativna kontrola - difuzni B krupoćelijski limfom. Rezultat: AE1/AE3 je pozitivan (3+) (slika 1).

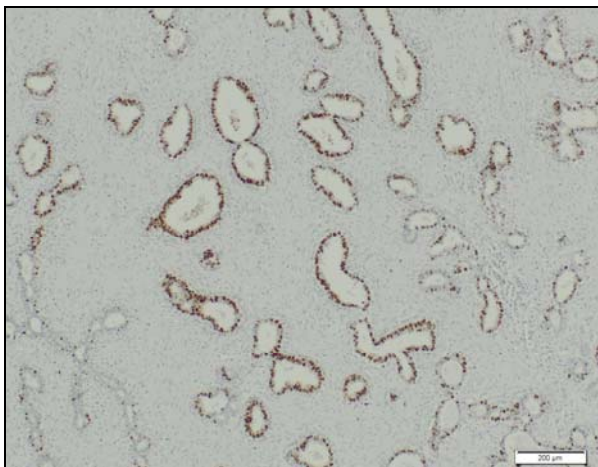
- za progesteron: Dako Progesterone receptor  $\alpha$  monoklonalno antitelo miša, u tečnoj formi, razblaženje 1/100, pozitivna kontrola - duktusni karcinom dojke, negativna kontrola - melanom. Rezultat: progesteron je pozitivan (2+) (slika 2).

- za estrogen: Dako Estrogen Receptor  $\alpha$  monoklonalno antitelo miša, u tečnoj formi, razblaženje 1/50, pozitivna kontrola - duktusni karcinom dojke, negativna kontrola - limfom. Rezultat: estrogen je pozitivan (2+) (slika 3), što odgovara dobijenim rezultatima u sličnim istraživanjima [20].

Slika 1. Fibroadenom, x10 IHH: AE1/AE3 (3+)

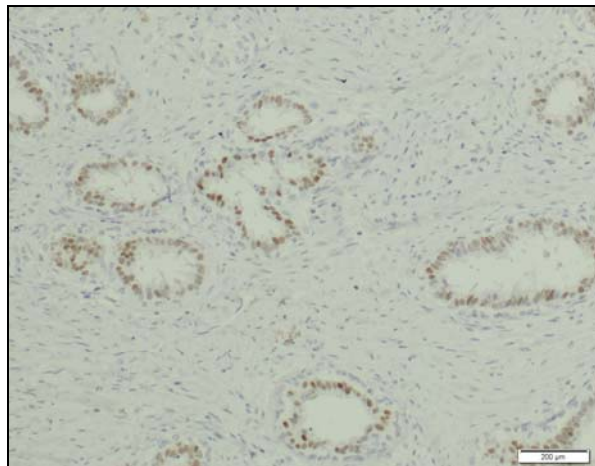


Slika 2. Fibroadenom, x10 IHH: PR (2+)



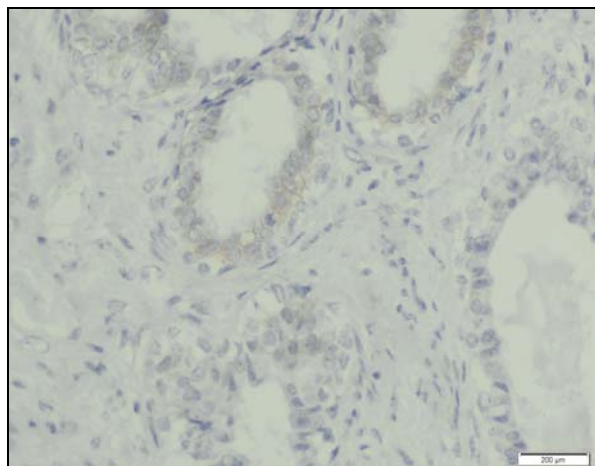
- za Her2/neu: Dako HER2 monoklonalno mišije antitelo, pozitivna kontrola - duktusni karcinom dojke. Rezultat: slabo pozitivan (1+) (slika 4), što odgovara prirodnoj promeni, jer se radi o benignom tumoru.

Slika 3. Fibroadenom, x40 IHH: ER (2+)

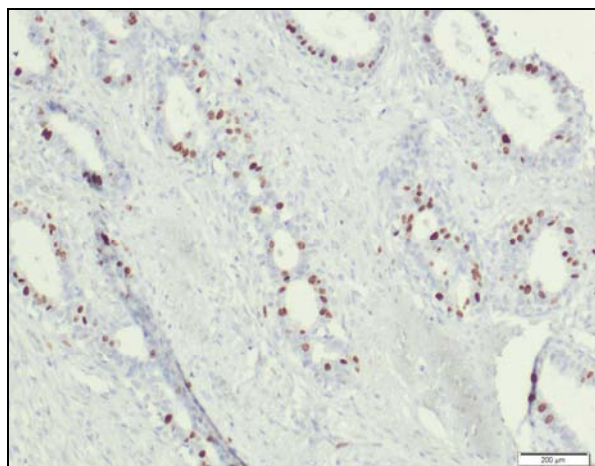


- za Ki67: Dako Ki 67 „ready-to-use“ monoklonalno antitelo miša, u tečnoj formi, razblaženje 1/50, pozitivna kontrola: tkivo tonzile. Rezultat: pozitivan u <5% ćelija (slika 5), što odgovara nalazu u normalnom tkivu dojke.

Slika 4. Fibroadenom, x100 IHH: HER2 (1+)



Slika 5. Fibroadenom, x10 IHH: Ki 67 (<5% ćelija)



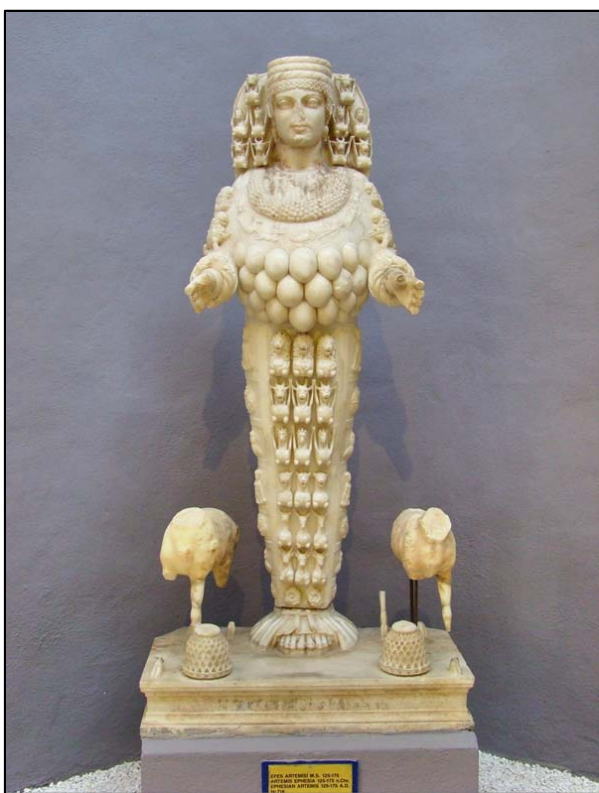
## DISKUSIJA

Tkivo dojke se razvija u toku embriogeneze od ektoermalnog nabora - mlečne linije, pri čemu od nekoliko epitelnih zametaka duž ove linije ostaju samo oni u grudnom regionu, od kojih će se kod odraslih osoba razviti dojka. Ostali zameci spontano podležu regresiji tokom embriogeneze.

Razvoj Akcesorna dojka se stoga može pojaviti bilo gde duž mlečne linije, od aksile do prepona [1], u sternumu, epigastričnoj regiji, infraklavikularno, na butinama, licu [15] i sl., kada ih nazivaju "mammae erraticae" [8].

Boginja plodnosti (Artemida iz Efesa) u antičkoj Grčkoj je često prikazivana sa brojnim grudima, koje su postavljene u nekoliko pravilnih redova, sa ventralne strane na njenom torzou [8] (slika 6).

Slika 6. Artemida iz Efesa



Vekovima je vladalo uverenje da je polimastija simbol izuzetne plodnosti i ženstvenosti. U medicinskoj literaturi 19. veka navodi se da su žene sa prekomernim brojem grudi imale veću incidencu višestrukih porađaja i blizanačkih trudnoća [8].

Politelija (prekomeran broj bradavica) i akcesorna dojka mogu da egzistiraju nezavisno jedna od druge. Iako je politelija vidljiva na rođenju, akcesorna dojka ne mora da bude vidljiva dok ne bude stimulirana polnim hormonima nakon menarhe, npr. u pubertetu, trudnoći i laktaciji [1, 8, 14].

Postoji širok dijapazon formi u kojima se pojavljuju prekomerne dojke i bradavice. Polimastija se može videti kao kompletno formirana dojka sa areolom i bradavicom ili se nekad mogu javiti atenuirane forme dojke sa bradavicom bez areole, žlezdano tkivo bez bradavice ali sa areolom ili dojka bez bradavice i bez areole. Preko-

brojne bradavice su obično nešto manje u odnosu na normalne [8].

Akcesorne dojke predstavljaju embrionalni poremećaj koji se može naći kod 1-6% žena, ponekada i bilateralno [2,3,22].

Mada se politelija i polimastija pojavljuju pretežno pojedinačno, opisani su i slučajevi porodičnog nasleđivanja u oko 10% osoba sa ektopičnim tkivom dojke [21], čak i kroz nekoliko generacija, pri čemu su i blizanci bili zahvaćeni [8].

Ovakvo ektopično tkivo je pod povećanim rizikom za nastanak benignih promena (mastitis, fibrocistična bolest, fibroadenom, atipična displazija), karcinoma [4, 5, 6, 10, 14], čak i sarkoma [21] dojke.

Akcesorna dojka se najčešće javlja u aksili, u oko 60-70% slučajeva, a nekada i obostrano [14, 22]. Bilateralnost promena u mnogome olakšava dijagnozu, kao i činjenica da se često pojavljuje simptomatologija u toku menstruacije.

Postoji i kontraverzna udruženost ovih promena sa različitim anomalijama kao što su pilorična stenozna, vertebralne anomalije, malformacije bubrega [19], urinarnih puteva i drugih unutrašnjih organa [7], kao i tumorima testisa [9]. Ovo se verovatno dešava jer se razvijaju simultano u istom embriogenom periodu.

Uspostavljanje precizne makroskopske dijagnoze u ovakvim slučajevima pri prvom pregledu nije lako, jer postoji nekoliko sličnih makroskopskih promena koje mogu doći u obzir kao što su: lipom, limfadenitis, folikularna cista ili hidradenitis.

Das i sar. su u velikoj seriji potvrdili da je dijagnoza aberantnog tkiva dojke kao makroskopska dijagnoza pri prvom kliničkom pregledu potvrđena u samo 23,2% slučajeva. Ostale dijagnoze su bile: lipomatozne promene (17,4%), limfadenopatija (18,8%), otok i ostalo (30,4%) [16].

Postoji dosta radova u kojima se navodi da su prekobrojne dojke čest nalaz kod žena, ali je malo radova u kojima su opisani tumori u takvom tkivu. Fibroadenomi su najčešća promene koje se mogu naći u dojka, naročito kod mlađih žena (20-30 godina) [2].

U akcesornom tkivu dojke se ponekada pojavljuju fibroadenomi i fibrocistična bolest dojke, a još ređe karcinomi [7]. Karcinomi u ovakvom tkivu su obično uznapređovalog stadijuma i javljaju se u mlađem uzrastu u odnosu na karcinome dojke koji nastaju u normalnim dojka [4, 5, 10]. Rizik nastajanja karcinoma naročito raste kod starijih od 40 godina [22]. Interesantno je da je dve trećine primarnih karcinoma u ektopičnom tkivu dojke nađeno u onim koji su bili u aksili [17, 18].

Fibroadenomi ovakvog tkiva su prilično česti, naročito u aksili. Histološki se radi o "mešovitim" neoplazmama, pri čemu simultano proliferišu i epitelni i stromalni elementi tumora. Epitelna komponenta tumora se manifestuje pretežno u vidu tubularnih struktura, koje su oivičene dvorednim epitelom koji čine epitelne i mioepitelne ćelije.

Povremeno se u tumoru mogu videti apokrina metaplazija, skvamozna metaplazija i intraduktalna epitelna hiperplazija. Stromalna komponenta tumora može pokazivati varijabilnu celularnost i produkciju kolagena [23].

Diferencijalna dijagnoza, kada su u pitanju solitarne mase bez bilateralne distribucije i van aksile, je veoma raznovrsna. Ona uključuje infektivne i vaskularne lezije, benigne i maligne tumore. Najčešće benigne promene su:

sebacealne ciste, lipomi, vaskularne lezije (limfangiomi, pseudoaneurizme i aneurizme). Infektivne promene su: supurativni hidradenitis, bolest mačijeg ogreba, reaktivni limfadenitis, tuberkuloza limfnog čvora i sl. Benigni tumori su fibroadenomi, a maligni: karcinom dojke, filodni tumor, rabdomiosarkom, epidermoidni karcinom, neuroendokrini tumori, limfom, melanom, kao i metastaze iz udaljenih karcinoma [23].

Tumori u akcesornim dojkama bi trebalo da se dijagnostikuju klasičnim putem dijagnostike kao i za normalne dojke (mamografija, ultrasonografija, citologija i biopsija), ali se često zbog neočekivane lokalizacije promene na dijagnozu obično čeka nešto duže [7].

Zbog toga svaka ektopična masa mora biti patohistološki obrađena [5]. Ako se na biopsiji potvrdi karcinom, potrebno je uraditi široku eksciziju sa odgovarajućim postoperativnim tretmanom.

Najčešće se pojavljuju fibrocistične promene, ređe benigni tumori (adenomi i fibroadenomi) a najređe karcinomi.

Standardna imunohistoheimska bojenja na receptore tkiva dojke (citokeratin AE1/AE3, progesteron, estrogen) su bila pozitivna. IHH bojenje na HER2 je pokazalo slabu pozitivnost, što se uklapa u sliku benignog tumora a Ki 67 pozitivan u manje od 5% ćelija, što upućuje na nisku proliferativnu aktivnost ćelija ovog benignog tumora akcesorne dojke.

Ovakvi slučajevi predstavljaju dijagnostički izazov, kako za kliničara tako i za patologa.

U daljim istraživanjima bi bilo potrebno dublje razjasniti ovaj fenomen i izdefinisati adekvatnu kliničku proceduru u ovakvim slučajevima.

## ZAKLJUČAK

Prekobrojne dojke su relativno čest nalaz.

Akcesorne dojke su najčešće neočekivano dijagnostikuju.

Ektopično tkivo dojke podleže istim hormonskim uticajima kao i tkivo normalne dojke, pri čemu se u njima pojavljuju iste promene i tumori.

## LITERATURA

1. Patnaik P. Axillary and vulval breasts associated with pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1978; 85 (2):156-157.
2. Bakker JR, Satalo DM, Haupt HM. Breast cancer presenting in aberrant axillary breast tissue. *Commun Oncol.* 2005; 2:117-122.
3. Bhatnagar KP, Ramsaroop L, Bhatnagar KP, et al. Dorsal scapular breast in a woman. *Plast Reconstr Surg.* 2003; 112:571-574.
4. Evans DM, Guyton DP. Carcinoma of the axillary breast. *J Surg Oncol.* 1995; 59:190-195.
5. Marshall MB, Moynihan JJ, Frost A, et al. Ectopic breast cancer: Case report and literature review. *Surg Oncol.* 1994; 3:295-304.
6. Nakao A, Saito S, Inoue F, et al. Ectopic breast cancer: A case report and review of the Japanese literature. *Anticancer Res.* 1998; 18:3737-3740.
7. Fernandes A, Thomazini M, Falcone A, Espinola J, Brenelli H. Fibroadenoma in Accessory Axillary Breast: Case Report. *Journal of the Senologic International Society.* 2012; Vol .1, No. 3.
8. Lilaia C, Capela E, et al. Breast Fibroadenoma. *The Internet Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2006; Vol.6 No.2.
9. Mehes K, Szule E, Torzsok F, Meggyessy V. Supernumerary nipples and urologic malignancies. *Cancer Genet Cytogenet.* 1987; 24:185-188.
10. Gutermuth J, Audring H, Voit C, Haas N. Primary carcinoma of ectopic axillary breast tissue. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006; 20:217-221.
11. Scantan KA, Propeck PA. Accessory breast tissue in an unusual location. *Am J Roentgenol.* 1996; 66(2):339-340.
12. Schmidt H. Supernumerary nipples: prevalence, size, sex and side predilection: a prospective clinical study. *Eur J Pediatr.* 1998; 157:821-823.
13. O'Hara MF, Page DL. Adenomas of the breast and ectopic breast under lactational influences. *Hum Pathol.* 1985 Jul; 16(7):707-12.
14. Ghosn SH, Khatri KA, Bhawan J. Bilateral aberrant axillary breast tissue mimicking lipomas: report of a case and review of the literature. *J Cutan Pathol.* 2007 Dec; 34 Suppl.1:9-13.
15. Koltuksuz U, Aydin E. Supernumerary breast tissue: a case of pseudomamma on the face. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 1377.
16. Das DK, Gupta SK, Mathew SV, Sheikh ZA, al-Rabah NA. Fine needle aspiration cytologic diagnosis of axillary accessory breast tissue, including its physiologic changes and pathologic lesions. *Acta Cytol.* 1994; 38:130.
17. Rho JY, Juhng SK, Yoon KJ. Carcinoma originating from aberrant breast tissue of the right upper anterior chest wall: a case report. *J Korean Med Sci* 2001; 16:519.
18. Gutermuth J, Audring H, Voit C, Haas N. Primary carcinoma of ectopic axillary breast tissue. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20:217.
19. Revis DR Jr, Caffee HH. Breast embryology. *eMedicine.* [Last updated on 2006 Mar 10].



20. Bakker J, Sataloff D, Haupt H. Breast cancer presenting in aberrant axillary breast tissue. *Community Oncology*. 2005 April; Vol.2 No.2.
21. Jin Hwa Hong, Min-Jeong Oh, Jun-Young Hur, Jae Kwan Lee. Accessory breast tissue presenting as a vulvar mass in an adolescent girl. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2009 August; Vol.280, Issue.2:317-320
22. Gentile P, Izzo V, Cervelli V. Fibroadenoma in the Bilateral Accessory Axillary Breast. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2010 October; Vol.34, Issue.5:657-659
23. Coras B, Landthaler M, Hofstaedter F, Meisel C, Hohenleutner U. Fibroadenoma of the Axilla. *Dermatol Surg*. 2005 Sep; 31(9 Pt 1):1152-4.

## ENGLISH

## FIBROADENOMA OF ACCESSORY BREAST TISSUE IN AXILLA

Đerković B.<sup>1</sup>, Mitić N.<sup>1</sup>, Vukićević D.<sup>1</sup>, Nedeljković V.<sup>1</sup> Vitković L.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Pathology, Medical University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

<sup>2</sup> Institute of Histology, Faculty of Medicine in Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

## SUMMARY

Development of accessory breast tissue is a consequence the lack of regression remnants of milk line during embryogenesis. These remnants can be found anywhere on the ventral side of the body, extending from the axilla to the pubic region and most of them can be found in the axillary region. On such a tissue may appear almost identical changes that affect the normal breast, from benign non-tumor changes to malignant tumors. In our case report, the case is a 23 year-old woman who had a unilateral solitary lesions in the axilla, which was surgically removed. Starting diagnosis was "Lymphadenopathia axillaris lateris sinistri." After removal and histopathological evaluation of the change, it was found that there is a tumor - fibroadenoma. There were also performed immunohistochemical (IHH) staining, with finding of a conventional fibroadenoma of the breast as expected. Accessory breast tissue in the axilla is a rare finding, and the tumors in this tissue even rarer. Histopathological confirmation is mandatory, with the need to exclude malignant tumors which are more common in these cases, and they occur at an earlier age.

**Keywords:** accessory breast tissue, ectopic breast tissue, fibroadenoma.



# THE COURSE AND OUTCOME OF A PREGNANCY WITH A PREMATURA PRETERM RUPTURE OF MEMBRANES DILEMA OR LIABILITY

## AUTHORS

Jovanovic M.<sup>2</sup>, Dukanac Stamenković J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Gynecology and Obstetrics Clinic of Clinical Centre of Serbia, Belgrade

<sup>2</sup> Gynecology and Obstetrics Clinic Faculty of Medicine Prishtina to Kosovska Mitrovica

## SUMMARY

Preterm premature rupture of membranes (PPROM) is in obstetrics with incidence of 0,4% of , with risk for chorioamnionitis 35%, risk for premature delivery 19%, and sepsis risk of 1%. Primary risk for fetus is pulmonary hypoplasia due to oligohydramnios in 29%, RDS in 66 % of such pregnancies, sepsis in 19%, and contracture of extremities in 3%. Fetal death is more than 30% of cases. Patient came to regular pregnancy check up in 22th week of gestation. US examination revealed decreased fluid volume AFI 50, with regular morphology and fetal dynamic. She was admitted to hospital. She was given cortico-steroids and antibiotics. In further course of pregnancy amniocentesis was performed in 32th week of pregnancy to rule out the infection and to check pulmonary maturity. In absence of infection and lung maturity pregnancy was continued until 36th week of gestation when Cesarean Section was. Baby went well and is now healthy child in the age of three. Some studies suggested that delivery can be significantly prolonged. In our case we managed to gain 14 weeks, from 22th to 36th gestational week. Firstly gynaecologist nightmare to ask the woman is she accept therapy. The aim is to deliver a healthy child without neurological and other consequences and mother with preserved reproductive function. Controversy still exists when is the appropriate time to finish pregnancy with prolonged PPRM.

**Keywords:** oligohydramnios, respiratory distress, therapy, outcome.

## INTRODUCTION

Preterm premature rupture of membranes (PPROM) is in obstetrics with incidence of 0,4% of , with risk for chorioamnionitis 35%, risk for premature delivery 19%, and sepsis risk of 1%. Primary risk for fetus is pulmonary hypoplasia due to oligohydramnios in 29%, Respiratory Distress Syndrome (RDS) in 66 % of such pregnancies, sepsis in 19%, and contracture of extremities in 3%. Fetal death is more than 30% of cases.

## CASE REPORT

On the 3th of February 2010, a primigravida D. C. (1973) from Belgrade who was in 22th week gestation came to Institut of Gynecology and Obstetrics (IGO) of Clinical Center of Serbia, Belgrade on a regular check-up. At an ultrasonographic examination a lower level of amniotic fluid AFI - 50 was noticed, with a normal morphology and dynamics of the fetus.

On the same day, she was admitted to hospital with intensive supervision and with complete laboratory tests (C - reactive protein (CRP), complete blood analysis, wider biochemical parameters: urea, creatinin, lactal dehydrogenase, alkaline phosphatase, direct and indi-

rect bilirubins, transaminases, cervical and vaginal smears, urine and urine culture.

Before her pregnancy, the patient was diagnosed with hypofunction of thyroid gland so she was already receiving Tivoral 50 mg/24h and during the pregnancy she was diagnosed with gestational diabetes A1. Microbiological result of cervical and vaginal smear implied bacterial vaginosis and the results of urine showed Escherichia Coli. Antibiotic therapy included amp. Longacef 2g/24h and vaginal tablets Orvagil 1 in the evening with iv. rehydration. The parameters of the infection were monitored daily (CRP and leukocytes with measuring of basal temperature). CRP < 5, Le 7.000, but did not go over 36.70C.

Biophysical profile (BPF) was done every day with measuring of amniotic fluid index (AFI) was between 30 and 40 and in the 33 weeks' gestation it was 15. In the 24th week of gestation with the decision of doctors from Perinatal medicine, the maturation of fetal lungs began with 4mg/6h corticosteroids in the next 24 hours. The parameters of infection were stable.

In the 27th week of gestation a fetal echosonography was performed as a part of a regular perinatal screening and it implied normal echocardiographic finding. Ultrasonographic result in that period showed normal dynamics of the fetus.

Microbiological result of repeated cervical and vaginal smear showed Klebsiella and Enterobacter in the smears and Escherichia Colli in urin test. According to antibioticogram the therapy was Panclav tbl. 625mg/8h and vag. Chloramphenicol a 250 mg 1 in the evening. Control smears sterile, parameters which could show infection - stable. In the 32 week gestation the amniocentesis was performed. The sample was sent to a microbiological examination and to determine the maturity of fetal lungs. The lecithin - sphingomyelin ratio was 1:1,5 and microbiological result showed sterile fetal amniotic fluid.

Obstetric result from the moment of reception and in further course was stable. In the 35 weeks' gestation the patient was sent to doctors at Perinatal medicine who decided to do Cesarean section in the 37 weeks' gestation with intensive monitoring of mother and fetus and intensive monitoring of infection. In the 36 weeks' gestation the patient suffered from contractions and scarce bleeding. Basal temperature was 38,50 C, non-stress test of fetus (NST) implied increase of basal frequency (around 170 a minute). During obstetric examination it was diagnosed that the labour started with first signs of chorioamnionitis. On the same day the Cesarean section was performed and alive, term newborn was born Apgar scor(As) 7/8 with measurements 3600/53/35, on birth cyanotic, dyspneic. Because of the possibility of perinatal infection the bacteriological, laboratory, radiological and echosonographic test were performed. The baby was admitted in to Neonatal Intensive Care Unit and on the fourth day was admitted into semi-intensive care unit. Escherichia Colli was isolated From nasopharynx and eye, which was treated with antibiotics and oxygenotherapy, IV infusion, with a good reaction. The parameters of infection (CRP, Le), after the therapy was included, were in decline. Neurological results: present hypotonia of left side of the body without pathological findings. Important facts: complete blood test and gas analysis within the limits of findings and nuclear magnetic resonance (NMR) of head, torticollis left, luxation of left hip.

The mother was transferred from semi-intensive unit in a good state, afebrile. After 24 hours, increase of basal temperature to 38.0C was diagnosed. Biochemical microbiological parameters showed presence of infectious agent (Escherichia Colli in uterus smear, lochia and wound), hemoculture - Le - in reference values. Procalcitonin was <0.05 which implied that the patient was not in septic condition.

Antibiotic treatment was included according to the antibiogram: Conet 1g/6h, Vancogal 1g/12h iv infusion, Fraxiparin 0.6 ml/12h. Despite the therapy, the patient had fever in the next 8 days. It led to wound dehiscence which was treated with Amikacin 2g/24h with a good reaction of the patient. In the next few days the parameters of infection (CRP, Se, VFK, Le) were falling and so did the fever. A control ultrasound examination showed that uterus was in good involution without a presence detritus and coagulum.

After seven days, microbiological smears of uterus and lochias were repeated and the result was sterile. Resuture of the wound was performed. Twenty days after childbirth recovered patient and baby were discharged from Institute of Gynecology and Obstetrics.

The baby's condition was intensively monitored at University Children Clinic and at the Institute of Neurology faculty of Medicine at Clinical centre of Serbia, Belgrade. In the 7th month, the baby was diagnosed with

luxation of left hip and worked Repositio chirurgica coxae sin. Sec.Ludolf was performed. Neurological result with EEG of head was normal. The child is regularly controlled at University Children Clinic in Tirshova and at Institute of Neurology at Clinical centre of Serbia, Belgrade. The baby is in good overall condition and without consequences. After dismissing from the hospital mother was in the good condition, and consequent follow ups in 2 years time showed no thing of any gynecological complication.

## DISCUSION

Premature preterm rupture of membranes (PPROM) prior to fetal viability is a unique and relatively rare problem that is often difficult to manage. It occurs in less than 0.4% of all pregnancies. The major risk is infection, namely chorioamnionitis, which occurs in about 35% cases. In 19% it causes abruption and in 1% it causes sepsis. [1,2,3,4,5], The major morbidity in the fetus is lethal pulmonary hypoplasia with oligohydramnios, which occurs in 29% of cases. Other morbidities are respiratory distress syndrome (RDS) (66%), sepsis (19%), IVH (5%), and contractures (3%) [4,5,6,7,8,9]. Fetal death is common and occurs in more than 30%. Older studies have reported that approximately 50% of pregnancies with PPRM deliver in next seven days. More recent studies have shown better prognosis. With appropriate therapy and conservative management, 30% of pregnancies can be prolonged up to 5 weeks [4,5,7,8,10,11,12]. PPRM between 13-26 week of gestation has a poor prognosis although more recent studies have reported encouraging facts. (Waters TP, Mercer BM. The management of preterm premature rupture of the membranes near the limit of fetal viability) [11,12,15,17]. Survival varies with gestational age at diagnosis, from 12% when diagnosed at 16-19 th week, to as much as 60% when diagnosed at 25-26th week. Expectant management may be appropriate in selected patients who are well informed and educated about the risks and the dismal prognosis for the neonate [2,4,5,6,7,9,11].

Maternal safety should be the primary concern. Amniocentesis can provide information about lung maturity and to give answer of presence of infectious agent in amniotic fluid. This invasive procedure, since the amount of fluid is scant, should be performed by experienced individuals and with obligatory explanation to mother about the potential risks which happen with this procedure [2,4,5,6,7,9,10,11].

The use of corticosteroids to accelerate lung maturity should be considered in all patients with PPRM with a risk of infant prematurity from 24-34 weeks' gestation. The use of tocolysis for 48 hours to administer steroids and allow acceleration of fetal lung maturity has been proposed and is being used by some obstetricians. No data support the efficacy of this practice and, as such, when used in this manner, the lack of evidence to support this practice should be discussed with patients to allow informed consent prior to the use of tocolytics and the potential complications and side effects. A positive outcome of pregnancy with premature preterm rupture of membranes is possible with modern perinatal protocols, but still has high risks for mother and for baby [1,2,3,6,7,10,11,12]. The aim of perinatology in these cases is to deliver a healthy baby capable of living with-

out neurological and other sequels, and on the other hand a healthy mother with saved reproductive system. Infection is still a leading risk factor for an unfavourable outcome of these pregnancies because there are more and more kinds of microorganisms resistant to antibiotic therapy (besides modern pharmacotherapy) which largely increases perinatal morbidity and mortality of baby and mother. The initial step in management of PPRM is patient's consent.

Two of the largest studies that have looked at the efficacy of antibiotic use in PPRM are the National Institute of Child Health and Human Development (NICHD-MFMU) and the ORACLE trial. In the NICHD study, intravenous antibiotics were used for 48 hours - ampicillin 2 g / 6h and erythromycin 250 mg / 6h. The patients were then placed on oral amoxicillin 250 mg / 8h, erythromycin 250 mg / 8h to complete a 7-day course of antibiotic therapy. In this study, the control group, compared with the antibiotic group, had a significantly shorter duration of latency and much greater risk of chorioamnionitis and neonatal sepsis. This therapy refers to beta hemolytic streptococcus group B. The intensive monitoring of mother and fetus is necessary, with daily controls of parameters of infection, weekly cervical and vaginal smear, daily measuring of level of amniotic fluid [3,9,10,11,12].

The maturation of fetal lungs with corticosteroids in these cases is necessary avoid RSD but it is not recommended before 24 weeks' gestation. The use of corticosteroids in patients with PPRM is solely to accel-

erate lung maturity but on the other hand it can increase risk of infection. However, current studies in NICHD do not support this concern which is based only on individual studies and meta-analysis. On the other hand, the rates of respiratory distress syndrome (RDS), necrotizing enterocolitis, and fetal intraventricular hemorrhage are decreased. Team work is necessary, including Neonatal unit, and tertiary institutions have a priority in these cases [4,5,6,7,9,10,11].

PPROM in 22 weeks' gestation with a favourable outcome after 14 weeks is for now a unique case in IGO of Clinical Centre of Serbia, Belgrade and represents the success of the entire team from Institute of Gynecology and Obstetrics of Clinical Centre of Serbia, Belgrade, that is High-Risk Pregnancy Unit, which contributed with their unselfish effort and knowledge to deliver a healthy baby capable for life after 14 weeks with PPRM.

## CONCLUSION

Prior to every effort to prolong pregnancy in cases of severe PPRM parents should be in details thoroughly informed about the risks and prognosis for mother and child and give their written consent. We managed to prolong pregnancy after PPRM from 22th to 36th week of pregnancy using antibiotics and corticosteroids and performed Cesarean Section giving birth to healthy child with minor consequences for mother. Child is now 3 years of age and is getting on fine.

## REFERENCES

1. Jazayeri A, Jazayeri MK, Sutkin G. Tocolysis does not improve neonatal outcome in patients with preterm rupture of membranes. *Am. J. Perinatal*, May 2003; 20(4):189-93.
2. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: diagnosis and management. *Clin Perinatol*. Dec 2004;31(4):765-82.
3. Mercer B, Milluzzi C, Collin M. Preterm birth at 20 to 26 weeks of gestation: proximate causes, previous obstetric history and recurrence risk. *Am J Obstet Gynecol*. Sep 2005;193(3 Pt 2):1175-80.
4. Agard-Tillery KM, Nuthalapaty FS, Ramsey PS, Ramin KD. Preterm premature rupture of membranes: perspectives surrounding controversies in management *Am J Perinatol*. Aug 2005;22(6):287-97.
5. Simhan HN, Canavan TP. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis, evaluation and management strategies. *BJOG*. Mar 2005;112 Suppl 1:32-7
6. Hartling L, Chari R, Friesen C, Vandermeer B, Lacaze-Masmonteil T. A systematic review of intentional delivery in women with preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. Mar 2006;19(3):177-87.
7. Pasquier JC, Bujold E. A systematic review of intentional delivery in women with preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*, Jul 2007; 20(7):567-8.
8. Muris C, Girard B, Creveuil C, Durin L, Herlicoviez M, Dreyfus M. Management of premature rupture of membranes before 25 weeks. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Apr 2007;131(2):163-8.
9. Mercer BM. Is there a role for tocolytic therapy during conservative management of preterm premature rupture of the membranes? *Clin Obstet Gynecol*. Jun 2007; 50(2):487-96.
10. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet and Gynecol*. Apr: 2007;109(4):1007-19.
11. ACOG Committee Opinion No. 402: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *ObstetGynecol*. Mar 2008;111(3):805-7.
12. Waters TP, Mercer BM. The management of preterm premature rupture of the membranes near the limit of fetal viability *Am J Obstet Gynecol*. Sep 2009;201(3):230-40.

**TOK I ISHOD TRUDNOĆE SA PRETERMINSKOM PREVREMENOM RUPTUROM PLODOVIH OVOJAKA DILEMA ILI OBAVEZA**Jovanovic M.<sup>2</sup>, Dukanac Stamenković J.<sup>1</sup><sup>1</sup> Klinika za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije, Beograd<sup>2</sup> Klinika za ginekologiju i akušerstvo Medicinskog fakulteta u Prištini, Kosovska Mitrovica**SAŽETAK**

Preterminsko prevremeno pucanje plodovih ovojaka javlja se u manje od 0,4% svih trudnoća, rizik od horioamnionitisa iznosi 35%, od prevremenog porođaja 19%, rizik od sepse je 1%. Kod fetusa glavni uzrok morbiditeta je hipoplazija pluća uz pridruženi oligoamnion koji se javlja u 29% slučajeva, respiratorni distres koji se javlja u 66%, sepsa (19%), kontraktura (3%) slučajeva. Fetalna smrt je česta i javlja se kod više od 30% slučajeva. Prvorotka, 1973 iz Beograda javlja se 03.02.2010 god. u 22. nedelji gestacije u IGA KCS na redovnu zakazanu kontrolu. Pri UZ pregledu primećena je manja količina plodove vode AFI-50, uz normalnu morfologiju i dinamiku ploda. Trudnica je odmah hospitalizovana i laboratorijski obrađena. Trudnoća je dalje vođena antibiotskom terapijom i kortikosteroidima. Porođena je u 36 nedelji gestacije carskim rezom. Ranije studije su ukazivale da se PPRPOM u oko 50% trudnoća završavalo u narednih sedam dana. Novije studije ukazuju da se porođaj može duže odgoditi, ali samo u kliničkim uslovima, uz odgovarajući permanentni stručni nadzor i primenu adekvatne terapije. U našem slučaju trudnoća je produžena 14 nedelja (od 22. - 36. nedelje gestacije) uz relativno manje komplikacije. Zadatak akušera u ovakvim slučajevima je dobra procena stanja trudnice i ploda i njena saglasnost da se pristupi lečenju, ali samo u odgovarajućoj ustanovi gde se može pratiti stanje majke i ploda, kako laboratorijski tako i klinički. Cilj je dobiti zdravo i za život sposobno dete bez neuroloških i ostalih sekvela i reproduktivno zdravu majku.

**Ključne reči:** oligoamnion, horioamnionitis, respiratorni distres, terapija, ishod.

---

# POST-STREPTOCOCCAL GLOMERULONEPHRITIS

## AUTHORS

Odalovic A., Katanic N., Milic A., Arsović A  
 Medical faculty, University of Pristina, Kosovska Mitrovica

## SUMMARY

Post-streptococcal glomerulonephritis (PSGN) is a frequent cause of acute nephritis in children. This case study was done with the aim to point out that the infections caused by Group A streptococci, in spite of antibiotic era, are still present in the population. An 8-year old boy was admitted in our hospital with a two-day history of fever, tonsillopharyngitis. After hospital admission, patient was treated with penicillin during the period of 10 days, antihypertensive medications (captopril, furosemide), including restricted diet of salt. After the treatment, patient became better. On demission it was found proteinuria and microhematuria. PSGN is very serious disease, which leaves severe complications if the valid therapy with penicillin is not used in propriety time, during the recommended period of 10 days.

**Keywords:** glomerulonephritis, streptococcal infections.

## INTRODUCTION

Post-streptococcal glomerulonephritis (PSGN) is a frequent cause of acute nephritis in children. This case study was done with the aim to point out that the infections caused by Group A streptococci, in spite of antibiotic era, are still present in the population.

## CASE REPORT

An 8-year old boy was admitted in our hospital with a two-day history of fever, tonsillopharyngitis, and stomach ache associated with vomiting, periorbital edema and body edema. A boy was hospitalized for 10 days. Biochemical and clinical parameters were observed. The boy was 41kg weight, 142cm high, dispoic, euhydric, with expressed edema and blood pressure 175/120 mmHg. After the hematologic analyses the next values of measured parameters were recorded: erythrocytes  $3.1 \times 10^{12}/L$ , hemoglobin 94 g/L, hematocrit 0.31 L/L, leukocytes  $12.4 \times 10^9/L$ , (neutrophils  $0.58 \times 10^9/L$ , lymphocytes  $0.36 \times 10^9/L$ , monocytes  $0.06 \times 10^9/L$ ). The values of urea were 3.2, 2.9, and 3.1 mmol/L in the first, fifth and tenth day, respectively. The values of creatinine were 41, 69, and 48  $\mu\text{mol}/L$  in the first, fifth, tenth day, respectively; clearance was 85 mmol/L; albumin was 29 and 30 g/dL in the first and tenth day, respectively;  $\text{Na}^+$  150 mmol/L,  $\text{K}^+$  4.8 mmol/L, alkaline phosphatase 519-476 U/L, antistreptolysine O test 600 U/mL, C reactive protein <6, and <24 mg/L in first and tenth day, respectively; IgG 137 mg/dL, and IgM 1 mg/dL.

After the urine analysis, the values of erythrocytes were 15-20 per HPF, and the values of leukocyets were 2-3 HPF.

ECHO of abdomen: left kidney without changes, right kidney in diameter 78x40mm. Diuresis was 700ml per 24h.

The values of biochemical and clinical parameters recorded at the admission indicated that the patient developed PSGN.

After hospital admission, patient was treated with penicillin during the period of 10 days, antihypertensive medications (captopril, furosemide), including restricted diet of salt. After the treatment, patient became better.

On demission it was found proteinuria and microhematuria.

## DISCUSION

*S. pyogenes* is a gram-positive, exclusively human pathogen causing common throat and skin infections but also severe invasive disease and the nonsuppuraive complications acute rheumatic fever and poststreptococcal glomerulonephritis. In particular, the spectrum of acute invasive disease includes erysipelas, cellulitis, endometritis, pneumonia, septicemia, meningitis, and the severe manifestations necrotizing fasciitis, and streptococcal toxic shock syndrome [1,2,3,4].

Post-streptococcal acute glomerulonephritis is one of the most important and intriguing conditions in the pediatric nephrology. Although the eventual outcome is excellent in most cases, PSAGN remains an important cause of acute renal failure and hospitalization for children in both developed and underdeveloped areas [5].

Post-streptococcal acute glomerulonephritis remains an important non suppurative complication of group A streptococcal infection worldwide. The estimated worldwide yearly burden of PSAGN is 472,000 cases; approximately 404,000 of those occur in children [6].

Most of the well-studied PSAGN epidemics or clusters were pyoderma-associated. However, a few epidemics/clusters included a predominance of pharyngitis-associated strains. In geographical areas having distinct seasons, pyoderma-associated cases tend to occur in the late summer or early fall months, while in regions with a constant tropical climate cases occur year round [7].

The median age of presentation for PSAGN in childhood is between 6 and 8 years old. Children with PSAGN most often seek medical attention for edema or gross hematuria; occasionally symptoms or signs of hypertension will be the initial presenting feature leading to the diagnosis. The triad of edema, hematuria and hypertension is classic for PSAGN [8].

With the exception of rare cases with atypical presentation, hematuria is present in essentially all patients. The classic description of tea or cola-colored urine occurs in approximately 25-60% of cases [9]. Proteinuria is also typically present. Hypertension occurs in approximately 80-90% of cases. Cerebral complications of hypertension including headaches, seizures, mental status changes, and visual changes occur in 30-35% of children.

Renin levels (plasma rennin activity) are typically low at presentation. Fluid retention correlates with suppression of the plasma renin activity. Diastolic blood pressure significantly correlates with the degree of fluid overload as assessed by weight change pre- and post-spontaneous diuresis [10,11].

The serological markers most commonly used by the clinician are anti-streptolysin O (ASO) titer and depression of serum C3 level. Increased antibody levels to antistreptococcal antigens (ASO, anti-hyaluronidase and anti-DNAase) are documented less often than low levels of C3. ASO titers are higher in pharyngitis-associated PSAGN than pyoderma-associated PSAGN [12,13,14].

---

## CONCLUSION

PSGN is a very serious disease, which leaves severe complications if the valid therapy with penicillin is not used in a timely manner, during the recommended period of 10 days.

---

## REFERENCES

1. Murray P.R., Rosenthal K.S.; et al. *Streptococcus*. In: *Medical Microbiology* (225-233), 6th edition, Dep. of Laboratory Medicine, National Institutes of Health, Bethesda Maryland 2009.
2. Cole J. N., Ramirez R.D., Currie B.J., Cordwell S.J., Đorđević S.P.; Surface analyses and immune reactivities of major cell wall-associated proteins of group A *Streptococcus*. *School of Biological Sciences, University of Wollongong, Australia*. 73(5): 3137-46, 2005.
3. Gillos I., Hien J., Tran-Winkler.; Induction of group A *Streptococcus* virulence by human antimicrobial peptide. *The Rockefeller University, New York*. 16755-16760, 2008.
4. Kahn F., Morgelin M., Shannon O.; Antibodies against a surface protein of *Streptococcus pyogenes* promote a pathological inflammatory response. *Dep. of Clinical Sciences, Lund, University BMC, B14, Lund, Sweden*. 10.1371; 1000149, 2008.
5. Steer A. C., Danchin M. H.; Group A streptococcal infections in children. *Centre for International Child Health, University of Melbourne, Dep. of Pediatrics, Melbourne, Victoria, Australia*. 43(4): 203-13, 2007.
6. Kim Sujoo, Nam Yong Lee; Asymptomatic Infection by *Streptococcus pyogenes* in Schoolchildren and Diagnostic Usefulness of Antideoxyribonuclease B. *Dep. of Laboratory Medicine Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Dep. of Laboratory Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea*, 20: 938-40, Issn. 1011-8934, 2005.
7. Factor S.H., Levin O.S., Farley M.M.; Risk factors for pediatric invasive A streptococcal diseases. *Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA*. 11(7): 1949-6, 2005.
8. Kosina P., Plisek S., Dostal V.; Invasive streptococcal infections. *Division of Infective Diseases, Hardici Kralove, Czech Republic*. 13(6): 220-4, 2007.
9. Dubrous P., Avarques P., Gardet V.; Invasive infections by *Streptococcus pyogenes*. *Service de biologie, Ann Biol Clin Paris, France*. 63(1): 101-5, 2005.
10. Cunningham M.W.; Pathogenesis of group A streptococcal infections and their sequelae. *University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, OK 73104, USA*, 609: 29-42, 2008.
11. Erdem G., Sinclair S., Marrone J.R.; Higher rates of streptococcal colonization among children in the Pacific Rim Region correlates with higher rates of group A streptococcal disease and sequelae. *Dep. of Pediatrics, University of Hawaii at Manoa, Clinical Research Center, University of Hawaii, Honolulu, HI, USA, Tropical Medical Center, Pago Pago, American Samoa*. 16: pp 452-455, 2009.
12. Blyth C.C., Robertson W.P., Rosenberg R.A.; Post-streptococcal glomerulonephritis in Sydney: A 16-year retrospective review. *Dep. of Immunology Diseases, Sydney, Australia*. 43(2007), pp446-450, 2007.
13. Ilyas M., Tolaymat A.; Changing epidemiology of acute post-streptococcal glomerulonephritis in Northeast Florida: a comparative study. *Pediatric Nephrology, University of Florida/Jacksonville, Jacksonville, FL, USA* 23: pp 1101-1106, 2008.
14. Hahn R.G., Knoy L.M., Forman T.A.; Evaluation of poststreptococcal illness. *Dep. of Family Medicine, University of Southern California, Los Angeles, California, USA*. 7(10): 1949-54, 2005.



## SRPSKI

## POST-STREPTOKOKNI GLOMERULONEFRITIS

Odalovic A., Katanic N., Milic A., Arsović A

Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica

## SAŽETAK

Poststreptokokni glomerulonefritis je čest uzrok akutnog nefritisa kod dece. Ovaj prikaz slučaja ima za cilj da ukaže da su infekcije izazvane streptokokom grupe A uprkos razvijenoj primeni antibiotika i dalje prisutni u populaciji. Prikaz obradjuje osmogodišnjeg dečaka koji je primljen u našu bolnicu sa tonsilofaringitisom, bolom u stomaku, povraćanjem, periorbitalnim edemom. Tokom bolničkog lečenja pacijent je tretiran penicilinom tokom 10 dana, antihipertenzivnim lekovima i restrikcijom unosa soli. Posle tretmana opšte stanje pacijenta se popravlja, na otpustu je evidentirana proteinurija i mikrohematurija. Poststreptokokni glomerulonefritis je ozbiljna komplikacija ukoliko se adekvatno ne primeni penicilinska terapija tokom preporučenog terapijskog perioda u trajanju od 10 dana.

**Ključne reči:** glomerulonefritis, streptokokne infekcije.

---



# ANALYSIS OF FATALITIES OF HOSPITALIZED PATIENTS OF THE CLINIC FOR MENTAL DISORDERS DR LAZA LAZAREVIC IN 2011 AND 2012

## AUTHORS

Grbić I.<sup>1,2</sup>, Nenadović M.<sup>1,2</sup>, Jovičić S.<sup>2</sup>, Nenadović N.<sup>3</sup>, Trajković G.<sup>4</sup>, Stašević I.<sup>2</sup>, Dutina A.<sup>2</sup>, Pješčić K.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Medicine of University in Priština, Kosovska Mitrovica, Serbia

<sup>2</sup> Clinic for psychiatric illnesses "Dr Laza Lazarević", Belgrade, Serbia

<sup>3</sup> Psychiatric clinic „Vojno-medicinska akademija“, Belgrade, Serbia

<sup>4</sup> Institute for medical statistics and informatics, Faculty of Medicine, Belgrade, Serbia

## SUMMARY

Increased mortality rate for patients with mental disorders and their shorter lifespan compared to the general public is stated by numerous authors. Services on the Clinic for mental disorders "Dr Laza Lazarević" were reorganized, by introducing intensive care units - level two, i.e. contemporary intensive care of patients was introduced, only without life support. Primary objective of the research was to determine if the introduction of intensive care to the Clinic led to a statistically significant change in the number of fatal outcomes of hospitalized patients. The research was designed as a cross-sectional study and it included 62 patients that have died while being hospitalized at the Clinic for mental disorders "Dr Laza Lazarević" in Belgrade, in 2011 and 2012. Data were collected by retrospective insight in the histories of illnesses and treatment protocols of the Clinic and institutes for pathology and forensic medicine of the Faculty of Medicine in Belgrade. Obtained data were statistically analysed with Student's T-test and ANOVA test, with a significance level of 0.05. Statistically significant difference was determined in fatalities in 2011 compared to 2012 with  $p = 0.007$ , and there were significantly less fatalities in 2012. Statistically significant difference in frequency of fatal outcomes when comparing 2011 to 2012 was determined only when comparing the ward of previous intensive care on one side with the newly established psychiatric intensive care units - level two on the other. High level of significance was determined with  $p = 0.005$ . New organizational concept introduced in 2012 has led to more efficient twenty-four-hour care and monitoring of hospitalized patients, suppression of accompanying somatic illnesses which altogether led to a significant reduction of fatal outcomes.

**Keywords:** Fatalities of psychiatric patients, comorbidity in psychiatry, intensive psychiatric care.

## INTRODUCTION

Increased mortality rate in patients with mental disorders and shorter life span compared to general population were mentioned by numerous authors in their studies. The first known epidemiological study of mortality in psychiatric patients was conducted 173 years ago [1, 2]. Many years later, Babigian and Odoroff [3] have analysed the mortality rate of different categories of psychiatric patients in Monroe county in New York and they have determined that it was three times larger than in general population of the same age groups. Similarly, Innes and Millar [4] conducted comparative studies between patients from psychiatric institutions in Scotland and general population and they have determined that psychiatric patients were at two times higher risk of death. Higher mortality rate of psychiatric patients was pointed out in the works of Dembling, Chen and Vachon [5], as well as Hwang [6].

Works of Shepherd [7] and Norris [8], based on comorbidity and causes of death from the middle of last century, show that in that period the most common non-violent causes of death of psychiatric patients were tuberculosis, malnutrition and communicable diseases. However, increased hygienic and dietary life conditions in stationary psychiatric institutions have shifted the most common nonviolent causes of death towards cardiovascular and respiratory diseases in the last 20 years, and the use of efficient medical screening and prevention of serious somatic disorders reduces the mortality rate and prolongs the lifespan of mentally ill [9,10].

Starting from these facts, in the end of 2011 services at the Clinic for mental disorders "Dr Laza Lazarević" were reorganized, converting the classical intensive care unit with 40 beds into two contemporary intensive care units - level two, with 12 beds each. Wanting to make a realistic assessment of validity of such a move, we have conducted a comparative analysis of fatality at the Clinic in 2011 and 2012.

## THE AIM

- Determining whether there is a statistically significant difference in the number of deceased hospitalized patients in 2011 and 2012.
- Determining the effect of analysed parameters on the level of statistical significance of the difference in the number of hospitalized patients in 2011 and 2012.
- Determine whether the new organization of intensive care - level two brought to a statistically significant change in the number of fatal outcomes in patients hospitalized at the Clinic.

## MATERIAL AND METHODS

Research was designed as a cross sectional study and it included 62 patients hospitalized in the Clinic for mental disorders "Dr Laza Lazarević" in Belgrade, during 2011 and 2012 who have died during their treatment.

In all deceased patients we the following parameters were monitored: year of death, gender and age, number of hospitalizations, ward in which they have died, month of death, primary psychiatric diagnosis, and follow up diagnosis for their release or sending to autopsy and autopsy report.

Data were collected retrospectively by reviewing patients' medical histories and treatment protocols of the Clinic and reviewing autopsy reports of the institutes for pathology and forensic medicine of the Faculty for Medicine in Belgrade.

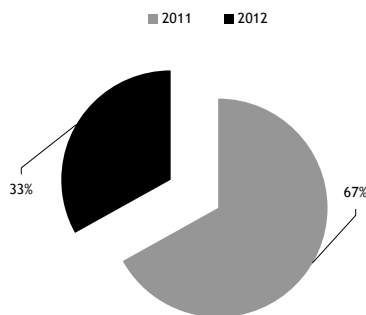
Obtained data were statistically processed with a Student's T-test and ANOVA test, with a significance level of 0.05. Obtained data are presented graphically and in tables.

## RESULTS

The research gave us the following results.

Number of fatal outcomes in 2011 was 42 or 67%, while in 2012 there were 20 fatal outcomes or 33% of the total number of deceased in the observed two year period. We have confirmed the difference in fatal outcomes frequency between 2011 and 2012 was statistically significant with  $p = 0.007$ , with significantly less fatal outcomes in 2012 (Chart 1).

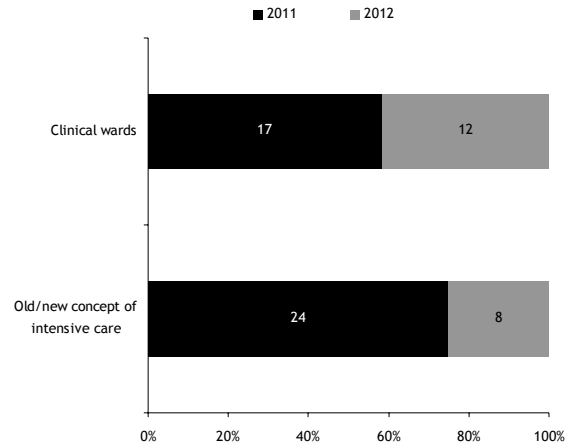
Chart 1. Distribution of patients with lethal outcome by year



Statistically significant difference was confirmed 2011 / 2012 ( $p=0.007$ )

Statistically significant difference of fatal outcomes frequency in 2011 compared to 2012 was confirmed only between the previous intensive care unit and new contemporary intensive psychiatric care unit - level two ( $p = 0.005$ ). There were less fatal outcomes in the new contemporary intensive psychiatric care units - level two (Chart 2).

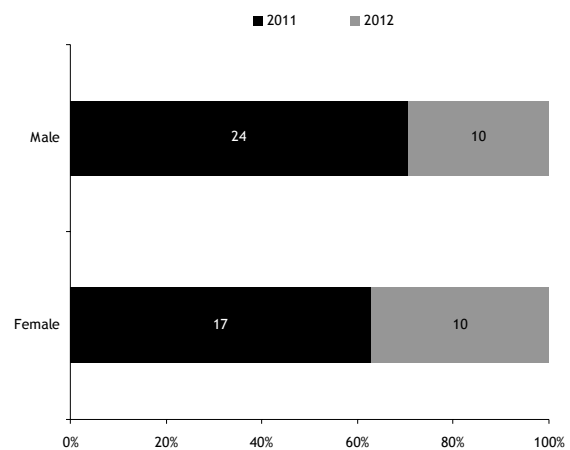
Chart 2. Distribution of patients with lethal outcome by wards



Statistically significant difference in mortalities in previous intensive care of the clinic was confirmed when compared to current intensive care units - level two ( $p=0.005$ )

Fatal outcomes were nearly equally distributed in relation to gender for both observed years, so the low level of statistical significance ( $p = 0.529$ ) clearly indicated that gender did not determine whether the outcome would be fatal (Chart 3).

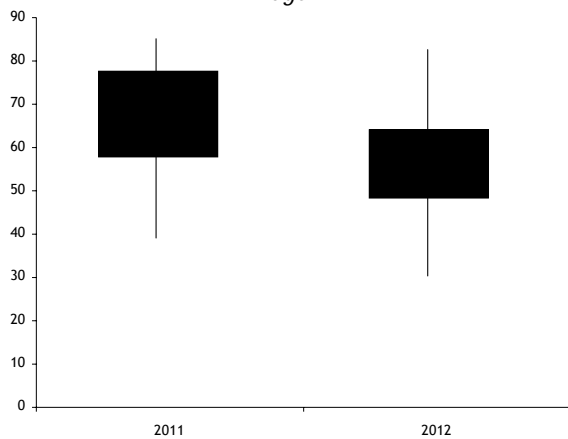
Chart 3. Distribution of patients with lethal outcome by gender



Statistically significant difference was not confirmed ( $p=0.529$ )

Average age of all patients in the research was  $61.1 \pm 12.3$  years. The youngest patient was 28, and the oldest 85 years old. Level of statistical significance ( $p = 0.072$ ) shows that between 2011 and 2012 there is no statistically significant difference in the average age of the deceased patients (Chart 4).

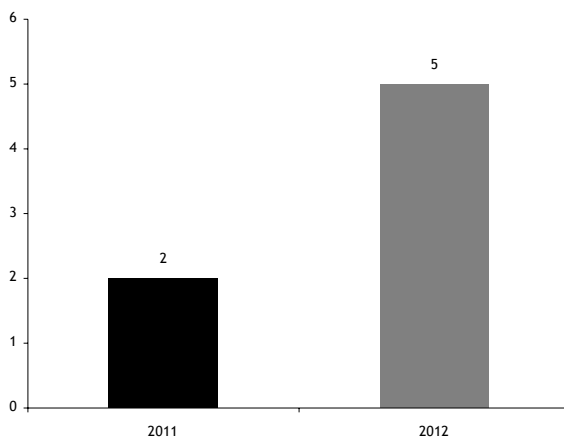
Chart 4. Distribution of patients with lethal outcome by age



Statistically significant difference was not confirmed ( $p=0.529$ )

Median of the number of hospitalizations with a lethal outcome in 2011 was 2 with the range from one to 69 hospitalizations, and in 2012 median were 5 with the range from one to 14 hospitalizations. Statistical analysis has determined that there is a statistically significant difference in the median of the number of the hospitalizations for the observed years ( $p = 0.011$ ). Deceased patients in 2012 had significantly higher frequency of hospitalizations (Chart 5).

Chart 5. Distribution of patients with lethal outcome by median number of hospitalizations



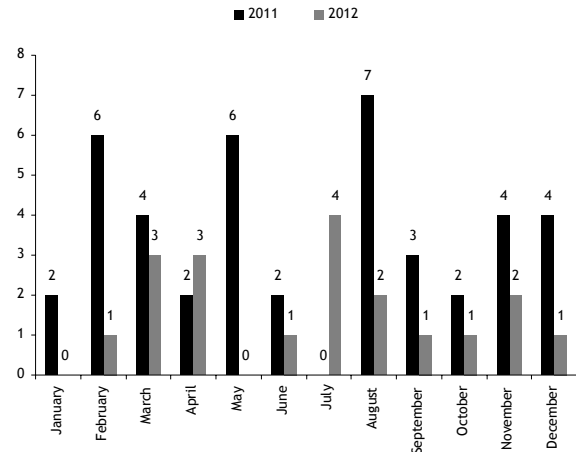
Statistically significant difference between medians was confirmed ( $p=0.011$ )

Highest number of fatal outcomes in 2011 was in August, 7 of them or 17.1%, and in 2012 the highest number of fatal outcomes was in July, 4 of them or 20%. Statistical analysis of these results has shown that considerable frequency of fatal outcomes was not a distinct characteristic of any month in the studied years (Chart 6).

In relation to the base diagnosis of those that have died in 2011 and 2012, the highest frequency was registered for diagnosis F20.5, in 6 patients or 14.6% in 2011 and in 7 patients or 35% in 2012. Statistically significant difference was not confirmed for this parameter (Table 1).

Cardiovascular and respiratory diseases were dominant in the follow up clinical diagnoses for patients that have died during the treatment. However, we have not determined statistically significant frequency of any clinical entity during the analysed period, related to these organ systems, that could be singled out as a major risk factor for the lethal outcome (Table 2).

Chart 6. Distribution of patients with lethal outcome in relation to the month of the year



Statistically significant difference was not confirmed

The most common immediate cause of death of our patients was cardiorespiratory insufficiency, shock and pulmonary thromboembolism, which was confirmed by clinical and forensic autopsies. However, as with follow up diagnoses, we have not confirmed a statistically significant frequency of these conditions in either of the analysed years (Table 3).

## DISCUSSION

Unlike our patients, in whom the distribution of lethal outcomes has not shown a difference in relation to gender that was statistically significant, Politi et al. have shown a higher risk in men (Standardized Mortality Rate SMR = 4.55; 95% Cumulative Incidence CI 4.17-4.97) than in women (SMR = 3.43; 95% CI 3,07-3.83) [11]. Argyropoulos et al. have also shown the statistical dominance in male patients of 67% [12, 13].

The average age of patients in our research was  $61.1 \pm 12.3$  years. Approximately equal average age of the hospitalized patients with fatal outcomes was shown in their work by Argyropoulos et al. (64 years) [12].

The absence of statistically significant difference in average age of the deceased patients in 2011 compared to 2012 rules out the possibility of this factor having an effect on the reduced mortality rate, after the reorganization of the intensive care unit.

Hamer, Stamatakis and Steptoe in their analysis of risk factors for the mortality of hospitalized patients show the medians for the number of hospitalizations to be 2 [13], which is equal to the median of the number of hospitalizations of our patients in 2011. Statistically significant decrease in mortality rate of patients hospitalized in 2012 was a result of intense twenty-four-hour medical care for the patients; not only in psychomotor restlessness but in those with somatic disorders as well, i.e. those with damaged somatic health.

Table 1. Distribution of patients with lethal outcome by psychiatric diagnoses

PSYCHIATRIC DIAGNOSES	2011		2012		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
Delirium	1	2,4	0	0,0	1	1,6
F 00.9	1	2,4	0	0,0	1	1,6
F 00.0	1	2,4	1	5,0	2	3,3
F 01	1	2,4	0	0,0	1	1,6
F 03	2	4,9	0	0,0	2	3,3
F 04	1	2,4	0	0,0	1	1,6
F 06	1	2,4	0	0,0	1	1,6
F 06.2	2	4,9	1	5,0	3	4,9
F 06.3	2	4,9	1	5,0	3	4,9
F 07.9	2	4,9	2	10,0	4	6,6
F 09	1	2,4	0	0,0	1	1,6
F 10.3	1	2,4	0	0,0	1	1,6
F 10.4	5	12,2	1	5,0	6	9,8
F 10.5	1	2,4	2	10,0	3	4,9
F 20	2	4,9	0	0,0	2	3,3
F 20.5	6	14,6	7	35,0	13	21,3
F 22	2	4,9	2	10,0	4	6,6
F 25	2	4,9	0	0,0	2	3,3
F 25.2	0	0,0	1	5,0	1	1,6
F 29	4	9,8	0	0,0	4	6,6
F 31	1	2,4	0	0,0	1	1,3
F 33.2	0	0,0	1	5,0	1	1,3
F 33.3	1	2,4	0	0,0	1	1,3
F 70	1	2,4	0	0,0	1	1,3
F 72	0	0,0	1	5,0	1	1,3
TOTAL	41	100,0	20	100,0	61	100,0

Statistically significant difference was not confirmed

Table 2. Distribution of patients with lethal outcome by accompanying clinical diagnoses

CLINICAL DIAGNOSES	2011		2012		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
Aethylismus	0	0,0	1	7,7	1	3,1
Alzheimer	1	5,3	1	7,7	2	6,2
Atherosclerosis generalis	1	5,3	0	0,0	1	3,1
Bezdiagnostice	3	15,8	1	7,7	4	12,5
Bronchopneumonia	2	10,5	1	7,7	3	9,4
Bronhopneumoniafibrinosa	1	10,5	0	0,0	1	3,1
Caplanocellularemetstasticum	1	5,3	0	0,0	1	3,1
Cardiomyopathia	0	0,0	2	15,4	2	6,2
Cardiomyopathia. Morbushepatis	0	0,0	1	7,7	1	3,1
Contentumalienumin l. hypoph., trach. et bronch.	0	0,0	1	7,7	1	3,1
Corpulmonaleacutum	1	5,3	0	0,0	1	3,1
Disordopersonae et disordomoromorgnicum	1	5,3	0	0,0	1	3,1
Emphysema	0	0,0	1	7,7	1	3,1
Emphysema pulmonum	1	5,3	0	0,0	1	3,1
Fracturacostarummultiplices	1	5,3	0	0,0	1	3,1
Fracturatrastrochantericafemorissin.	1	5,3	0	0,0	1	3,1
Haemorrhagia	0	0,0	1	7,7	1	3,1
Hypertensioarterialis	0	0,0	1	7,7	1	3,1
Insuficientiorespiratoria	1	5,3	0	0,0	1	3,1
Morbuscordis	1	5,3	0	0,0	1	3,1
Morbuscordisischemicus	1	5,3	0	0,0	1	3,1
Morbus obstructive pulmonum	0	0,0	1	7,7	1	3,1
Mors naturalis	1	5,3	1	7,7	2	6,2
Oedemapulmonum	1	5,3	0	0,0	1	3,1
TOTAL	19	100,0	13	100,0	32	100,0

Statistically significant difference was not confirmed

In 2011 the highest number of fatal outcomes was in August - 7 or 17.1%, while in 2012 the highest number of fatal outcomes was in July - 4 or 20%. Statistical analysis of these results has not shown a considerable frequency of fatal outcomes to be a distinct characteristic of any month during the studied years.

Increased mortality in patients with severe mental disorders (F20.5 and F29) in both studied years, even

though not statistically significant, speaks of the fact that hospitalised patients should be given attention in monitoring the comorbidities those patients [14]. This was also shown by Valenti et al., stating psychoses as the most common cause of death in their studied populations (SMR = 4.55) [15, 16, 17].

Table 3. Distribution of patients with lethal outcome by autopsy findings

AUTOPSY DIAGNOSES	2011		2012		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
Bronchopneumonia	1	5,0	1	7,1	2	5,9
Bronhopneumoniabil.	1	5,0	0	0,0	1	2,9
Infarctusmyocardi	2	10,0	0	0,0	2	5,9
Insufitientiocardiorespiratoria	5	25,0	1	7,1	6	17,6
Insufitientiocordis	1	5,0	3	21,4	4	11,8
Insufitientiomyocardi	0	0,0	1	7,1	1	2,9
Insufitientiorespiratoria	2	10,0	5	35,7	7	20,6
Ischaemiaac. myocardi	1	5,0	0	0,0	1	2,9
Masnaembilija	1	5,0	0	0,0	1	2,9
Mors cardiac subita	0	0,0	1	7,1	1	2,9
Schock	3	15,0	1	7,1	4	11,8
Thromboemboliamassivapulmonum	1	5,0	0	0,0	1	2,9
Thromboemboliapulmonum	0	0,0	1	7,1	1	2,9
Thromboemboliaramoruma.pulmonalis	1	5,0	0	0,0	1	2,9
Thrombosis venarumprofundarum cruris	1	5,0	0	0,0	1	2,9
TOTAL	20	100,0	14	100,0	34	100,0

Statistically significant difference was not confirmed

Cardiovascular and respiratory system diseases were dominant in follow up diagnoses of our patients, as well as in the works by other authors [15, 18, 19].

Statistically dominant decrease in the number of deaths in 2012 compared to 2011, as well as the lower mortality rate in the newly formed intensive psychiatric care units - level two in comparison to previous treatment concept in intensive care indicates that this reorganization enabled a significantly better twenty-four-hour care for the patients, discovery and treatment of accompanying somatic illnesses, all of which resulted in significant decrease in mortality. Number of fatal outcomes in 2011 was 42 or 67%, while in 2012 there were 20 fatal outcomes or 33% out of the total number of deceased during the studied two year period. We have confirmed statistically significant difference in the frequency of lethal outcomes between 2011 and 2012 with  $p = 0.007$  and with significantly less fatal outcomes in 2012.

## CONCLUSION

This research has proven the following:

In 2012, the number of lethal outcomes in patients treated in the Clinic for mental disorders "Dr Laza Lazarević" lower than in 2011, which was shown to be statistically significant.

## REFERENCES

1. Farr, W. Report upon the mortality of lunatics. *Journal of the Statistical Society.* 1841; 4:17-33.
2. Sims ACP. Mortality statistics in psychiatry. *The British Journal of Psychiatry.* 2001; 179: 477-8
3. Babigian HM, Odoroff CL. The mortality experience of a population with psychiatric illness. *Am J Psychiatry.* 1969 Oct;126(4):470-80.
4. Innes G, Millar WM. Mortality among psychiatric patients. *Scott Med J.* 1970 Apr;15(4):143-8.
5. Dembling BP, Chen DT, Vachon L. Life expectancy and causes of death in a population treated for serious mental illness. *Psychiatr Serv.* 1999 Aug;50(8):1036-42.
6. Hwang S. Mental illness and mortality among homeless people. *Acta Psychiatr Scand.* 2001 Feb;103(2):81-2.

7. Shepherd M. A Study of the Major Psychoses in an English County. Maudsley Monograph No. 3. London: Oxford University Press. 1957.
8. Norris V. Mental Illness in London. Maudsley Monograph No. 6. London: Oxford University Press. 1959.
9. Davidson S, Judd F, Jolley D, Hocking B, Thompson S, Hyland B. Cardiovascular risk factors for people with mental illness. *Aust N Z J Psychiatry*. 2001 Apr; 35(2):196-202.
10. Hewer W, Rössler W, Fätkenheuer B, Löffler W. Mortality among patients in psychiatric hospitals in Germany. *Acta Psychiatr Scand*. 1995 Mar; 91(3):174-9.
11. Politi P, Piccinelli M, Klersy C, Madini S, Segagni LG, Fratti C, Barale F. Mortality in psychiatric patients 5 to 21 years after hospital admission in Italy. *Psychol Med*. 2002 Feb;32(2):227-37.
12. Argyropoulos K, Jelastopulu E, Tsampalas E, Tyrovolas M. 488 - Mortality in people with serious mental illness in a psychiatric hospital in Greece. *European Psychiatry*. 2013; 28(suppl 1): p1.
13. Hamer M, Stamatakis E, Steptoe A. Psychiatric hospital admissions, behavioral risk factors, and all-cause mortality: the Scottish health survey. *Arch Intern Med*. 2008 Dec 8;168(22):2474-9.
14. Zgueb Y, Ouanes S, Jemni R, Banasr A, Ghachem R, Nacef F. P-673 - Deaths at a psychiatric hospital: causes, risk factors and forensic responsibilities. *European Psychiatry*. 2012; 27(suppl 1): p1.
15. Valenti M, Necozone S, Busellu G, Borrelli G, Lepore AR, Madonna R, Altobelli E, Mattei A, Torchio P, Corrao G, Di Orio F. Mortality in psychiatric hospital patients: a cohort analysis of prognostic factors. *Int J Epidemiol*. 1997 Dec; 26(6):1227-35.
16. World Health Organization. International Classification of Diseases, 9th Revision (ICD-9). Geneva, Switzerland World Health Organization 1977;
17. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10). Geneva, Switzerland World Health Organization 1992;
18. Kamphuis MH, Geerlings MI, Tijhuis MA, Giampaoli S, Nissinen A, Grobbee DE, Kromhout D. Physical inactivity, depression, and risk of cardiovascular mortality. *Med Sci Sports Exerc*. 2007 Oct; 39(10):1693-9.
19. Newcomer JW, Hennekens CH. Severe mental illness and risk of cardiovascular disease. *JAMA*. 2007 Oct 17; 298(15):1794-6.

## SRPSKI

### ANALIZA SMRTNOSTI HOSPITALIZOVANIH BOLESNIKA U PSIHIJATRIJSKOJ KLINICI DR LAZA LAZAREVIĆ TOKOM 2011. I 2012. GODINE

Grbić I.<sup>1,2</sup>, Nenadović M.<sup>1,2</sup>, Jovičić S.<sup>2</sup>, Nenadović N.<sup>3</sup>, Trajković G.<sup>4</sup>, Stašević I.<sup>2</sup>, Dutina A.<sup>2</sup>, Pješčić K.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Medicinski fakultet Priština, sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici, Srbija

<sup>2</sup> Klinika za psihijatrijske bolesti „Dr Laza Lazarević“, Beograd, Srbija

<sup>3</sup> Klinika za psihijatriju „Vojnomedicinska akademija“, Beograd

<sup>4</sup> Institut za medicinsku statistiku i informatiku, Medicinski fakultet, Beograd

#### SAŽETAK

Povišenu stopu mortaliteta među pacijentima sa mentalnim poremećajima i kraći životni vek u odnosu na opštu populaciju navode brojni autori. Na Klinici za psihijatrijske bolesti „Dr Laza Lazarević“ urađena je reorganizacija službi uvođenjem odeljenja intenzivne nege - nivo dva, tj. uvedena je savremena intenzivna nega bolesnika samo bez podrške aparata. Osnovi cilj istraživanja je utvrditi da li je uvođenje intenzivne nege na Klinici doprinelo statistički značajnoj promeni broja smrtnih ishoda hospitalizovanih bolesnika. Istraživanje je dizajnirano po principu studije preseka i njime je obuhvaćeno 62 bolesnika hospitalizovanih na Klinici za psihijatrijske bolesti „Dr Laza Lazarević“ u Beogradu od 2011. do 2012. godine, čije je lečenje završeno smrtnim ishodom. Podaci su prikupljeni retrospektivnim uvidom u istorije bolesti i protokole na Klinici i institutima za patologiju i sudsku medicinu Medicinskog fakulteta u Beogradu. Dobijeni rezultati statistički su obrađeni Studentovim T-testom i ANOVA testom, na nivou značajnosti od 0,05. Dokazana je statistički značajna razlika učestalosti smrtnih ishoda između 2011. i 2012. godine u  $z_p = 0,007$ , pri čemu je značajno manje smrtnih ishoda bilo 2012. godine. Statistički značajnu razliku u učestalosti smrtnih ishoda 2011. godine, poređeno sa 2012. godinom, utvrdili smo jedino između odeljenja ranije intenzivne nege, s jedne, i novokoncipiranih odeljenja psihijatrijske nege - nivo dva, s druge strane. Potvrđen je visok stepen značajnosti  $ip = 0,005$ . Nova organizaciona koncepcija sprovedena 2012. godine doprinela je efikasnijem zbrinjavanju i dvadesetčetvorčasovnom praćenju pacijenata i suzbijanju propratnih oboljenja, što je sve skupa dovelo do znatnog smanjenja broja smrtnih ishoda.

**Ključne reči:** smrtnost lečenih na psihijatriji, komorbiditet u psihijatriji, intenzivna psihijatrijska nega



# NECESSITY AND FREQUENCY OF INVOLUNTARY HOSPITALIZATION IN PSYCHIATRIC INSTITUTION

## AUTHORS

Nenadović M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Medicine of University in Priština, Kosovska Mitrovica, Serbia

<sup>2</sup> Clinic for psychiatric illnesses "Dr Laza Lazarević", Belgrade, Serbia

## SUMMARY

Involuntary hospitalization for treatment of mental patients is a necessity in modern scientific psychiatric practice. Hospitalization is generally an act of psychological and social disruption of individual's homeostasis, which is a very important and complex problem for the mentally ill. The goal of the study was to confirm the necessity of involuntary treatment of mental patients in a medical institution, in the interest of patients and the society. The research was conducted as a cross sectional study of hospitalized patients in 2012 at the Clinic for psychiatric disorders "Dr Laza Lazarević" in Belgrade. It included 2286 inpatients, especially involuntarily hospitalized 236 and 719 admitted for hospital treatment with the assistance of the police. The data were statistically analysed by methods of descriptive statistics:  $\chi^2$  - test and multiple logistic regression analysis, using the software package SPSS v. 20. The results show that 255 patients were admitted to the hospital for the first time with the assistance of the police. Patients hospitalized with the assistance of the police in compared to those hospitalized without the assistance of the police were, with statistical significance: younger, more frequently males, most frequently in the diagnostic group of schizophrenia and less frequently in the group of organic and affective disorders, most often it was their first, and involuntary hospitalization. During the studied period, 236 (10%) of the total number treated patients were involuntarily hospitalized. There were 176 (74.58%) patients detained for treatment by force, with the assistance of police. There is a necessity for involuntary hospitalization of mental patients. The justification of detaining patients in the health institution by such measures is accomplished through legislation in the best interest of the patient.

**Keywords:** involuntary hospitalization, police assistance, deinstitutionalization in psychiatry.

## INTRODUCTION

Psychiatry is, at the beginning of the XXI century, definitely and undeniably a clinical, technical and scientific field, equal to all other disciplines in modern human medicine [1]. It is a historical fact that scientific medicine has been looking upon mental disorders as an illness only since mid-nineteenth century [2]. Until a decade or two ago, medical and especially social attitudes toward mentally ill and psychiatry were ever-changing, even denying [1, 3].

Up until today, mental patients represented a burden to the community in all civilisations and were banished from the settlements as unwelcome [4]. Humanistic care for these patients apparently begins during the Middle Age, with establishment of the first psychiatric hospital 1409 in Valencia [5]. Until the end of the eighteenth century, psychiatric hospitals worked in the function of social tendencies to permanently isolate and remove the mentally ill from the community, and did not have the function of their treatment. These hospitals where organized in resemblance to prisons or dungeons [6].

Psychiatry today, is one of the first branches of human medicine that accepted holistic and epistemic principles and thus gained a significant advantage [1, 6].

Treatment of mental patients in hospitals according to the principles of scientific medicine began in the recent past, just about 160 years ago and, since then, only the specialized physicians - neuro-psychiatrists and psychiatrists have been involved in patient treatment. We are the contemporaries of mental patient treatment reform, through deinstitutionalization and "democratic psychiatry" movement, which has an important place in the European Union [7, 8]. Radical deinstitutionalization of psychiatry has been implemented in Italy with its specifics and, of course, shortcomings [9]. Hospital treatment of patients with mental disorders is required in the practice of today's scientific medicine. There is a need for continuous modernization, reorganization and improvement of hospital treatment for mental patients [10, 11, 12]. Given that, in the mentally ill, cognitive dysfunction, and often the loss of free will occur, the state is competent and entitled to compel these patients to hospital treatment [1, 12, 14]. Detaining the patients in the institution by force, should be legalized through adequate legislative regulation [15, 16, 17].

Legal regulation of implementing the enforced psychiatric hospitalization is based on two principles:

- a) Benefit for the community through police protection if the patient is a danger to others and the environment due to the diagnosis of mental illness;
- b) parens patrie, i.e. the right of the state to protect the interests of an individual (applied if the treatment of mental illness is necessary for the benefit of that person) [1].

## THE AIM

---

The objective of the study was to confirm the necessity of compulsory hospital treatment of mentally ill patients, as a legitimate interest of the patient and the society.

## MATERIAL AND METHODS

---

This research was designed as a cross sectional study of hospitalized patients in 2012, at the Clinic for psychiatric disorders, "Dr Laza Lazarevic" in Belgrade. The study included all hospitalized patients, 2286 of them. Previous to the onset of the study, we have obtained the consent of the ethical comity of the institution, in which the research was conducted. For data collection and analysis we used the data from medical records (medical histories). The parameters of patients hospitalized with police assistance, as a whole, as well as in certain diagnostic groups, were particularly monitored. Hospitalized patients with diagnoses of mental illness (schizophrenia, affective psychosis, delusions and other psychoses) were observed during the study period, especially those involuntarily detained for treatment, from these diagnostic groups.

The data were statistically analysed by methods of descriptive statistics. For testing the differences in frequency we used the  $\chi^2$ -test, and for testing the differences in arithmetic means unidirectional variance analysis was used. For analysing the relation between the independent variables and the hospitalization type, logistic regression was used. Hypothesis was tested with a statistic significance level of 0.05. Obtained data were analysed using the statistical software SPSS v. 20.

## RESULTS

---

In 2012, in the Clinic for psychiatric disorders "Dr Laza Lazarevic" in Belgrade, a total of 2286 patients where admitted for hospital treatment, of whom 1976 (87%) with a diagnosis of schizophrenia, mania, bipolar affective disorder, depression, delusions or other psychosis.

Out of 1183 (52%) hospitalized male patients, 433 where, involuntarily or voluntarily, hospitalized with the assistance of the police, and 750 of them were hospitalized, involuntarily or voluntarily, without the police assistance.

Out of 1103 (48%) hospitalized female patients, 286 where, involuntarily or voluntarily, hospitalized with the assistance of the police, and 817 of them were hospitalized involuntarily or voluntarily, without police assistance.

The results show that there were 637 patients, hospitalized for the first time (28%), and 255 with the assistance of the police.

Of all hospitalized patients, 236 (10%) were involuntarily hospitalized and 719 (31%) were admitted for hospital treatment with the assistance of the police. There were 176 (74.58%) patients involuntarily hospitalized with the assistance of the police, out of the total number of patients involuntarily hospitalized for diagnosis and treatment. Using the police assistance, 543 patients who have voluntarily accepted hospitalization, where admitted to the clinic (Table 1).

Table 1 shows the results of univariate statistical analysis. Patients hospitalized with police assistance were compared to those hospitalized without it. Examinees hospitalized with the assistance of the police in relation to those hospitalized without the assistance of the police where, with statistical significance, shown to be: younger, more frequently male, most frequently in the diagnostic group of schizophrenia and less frequently in the group of organic and affective disorders, most often it was their first involuntary hospitalization.

Table 2 shows the results of multiple logistic regression, which confirmed the findings of the univariate analysis. The probability that a respondent was hospitalized with the assistance of the police has been 1.5 times higher in male patients compared to female, OR (odd ratio - the ratio of odds) = 1.50; 2.26 times higher with substance abuse compared to organic syndrome, 2.09 times higher in schizophrenia in compared to organic syndrome; the hospitalization is 1.59 times more likely to be the first one, and 7.32 is a higher probability of involuntary hospitalizations in relation to the voluntary.

## DISCUSION

---

As expected, patients with a diagnosis of mental illness are not only voluntarily but also involuntarily hospitalized. Our results show that during the period of research, 236 patients or 10% were hospitalized by force, while 90% of them were voluntarily admitted to remain at the institution for the purpose of treatment. Similar results were listed over the last decade by other researchers [18]. For all patients, involuntarily detained for treatment in a period of 72 hours, a judge has brought a ruling, in the presence of a commission comprised of physicians not involved patient's treatment, that continuation of involuntary treatment was necessary and determined the length of treatment. Some European countries, primarily Italy, reject institutional and involuntary hospitalization of mentally ill patients [19]. In these countries, these patients are not kept and treated in a health care institution, but at the Centres for mental health services in the community [14].

With cognitive inability to control attitudes regarding their disease and the real world, mental patients are often forced, with insistence and / or coercion by their family members and relatives to be committed in a psychiatric institution for treatment [14, 20]. Our study shows that, for hospitalization of 719 patients (31.45%), police assistance was needed. Results similar to ours had the authors from the U.S., Australia and Germany.

The need for hospitalization of mental patients is undisputed in modern health care. Community is governing hospitalization of psychiatric patients through legislation that requires continuous improvement [20,

Table 1. Demographic characteristics of study patients

	Total (n = 2286)	Hospitalization with police assistance (n = 719)	Hospitalization without police assistance (n = 1567)	p
Gender, n (%)				
Male	1183 (52)	433 (60)	750 (48)	< 0.001
Female	1103 (48)	286 (40)	817 (52)	
Diagnostic category, n (%)				
Organic	190 (8)	34 (5)	156 (10)	< 0.001
Use of psychoactive substances	120 (5)	53 (7)	67 (4)	
Schizophrenia	1431 (64)	517 (72)	914 (58)	
Mania	5 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.3)	
Affective mood disorder	393 (17)	69 (10)	324 (21)	
Other	147 (6)	45 (6)	102 (7)	
Hospitalization, n (%)				
First	637 (28)	255 (35)	376 (24)	< 0.001
Repeated	1655 (72)	464 (65)	1191 (76)	
Involuntary hospitalization, n (%)				
Yes	236 (10)	176 (24)	60 (4)	< 0.001
No	2050 (90)	543 (76)	1507 (96)	

Table 2. Multiple logistic regression model with police referral as dependant variable

	B	p	Odd ratio
Gender	0.41	< 0.001	1.50 (1.23 - 1.83)
Diagnostic category, n (%)			
Organic	1		
Use of psychoactive substances	0.82	0.004	2.26 (1.29 - 3.96)
Schizophrenia	0.73	0.001	2.09 (1.36 - 3.19)
Mania	-0.44	0.731	0.64 (0.05 - 8.00)
Affective mood disorder	-0.19	0.444	0.83 (0.51 - 1.35)
Other	0.40	0.167	1.49 (0.85 - 2.61)
Hospitalization	0.46	< 0.001	1.59 (1.28 - 1.97)
Involuntary hospitalization	1.99	< 0.001	7.32 (5.32 - 10.06)

21]. The state has the right and the authority to provide every mentally ill citizen with the possibility for humane clinical treatment based on scientific medicine and one of its disciplines - psychiatry [22, 23].

Making medicine more humane is based on the development of psychiatry; hence mental hospitals need to grow into institutions with soul, for the treatment of the soul that is unwell [24]. The abolition of psychiatric hospitals is not the best solution for the mentally ill patients because they will certainly be at loss [6].

## CONCLUSION

Involuntary hospitalization of mentally ill patients is a necessary way to keep these patients under treatment

in a medical institution, and it is legitimately conducted by community in the best interest of both the ill and the society.

Legislative regulation of involuntary psychiatric hospitalization today is needed and necessary for implementing adequate diagnostics and treatment of mentally ill patients in their best interest, and the best interest of their family members and the community.

## REFERENCES

1. Nenadović M. Propedeutika psihijatrije, psihijatrijske dijagnoze i terapije. Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini, Beograd, 2004.
2. Howe E.: Five ethical and clinical challenges psychiatrists may face when treating patients with borderline personality disorder who are or may become suicidal. *Innov Clin Neurosci*. 2013 Jan;10(1):14-9.
3. Rüschi N, Müller M, Lay B, Corrigan PW, Zahn R, Schönenberger T, Bleiker M, Lengler S, Blank C, Rössler W.: Emotional reactions to involuntary psychiatric hospitalization and stigma-related stress among people with mental illness. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2013 May 21. [Epub ahead of print]
4. Nenadović M. Psihijatrija morala i moralnosti. U: Psihijatrija - odabrana poglavlja I. Ur. Nenadović M, Milovanović D., str. 9-63. Čigoja štampa, Beograd, 2001.

5. Comdor CG, Soriano Campos R.: Admission and treatment without consent in Spain (Article in French). *Soins Psychiatr.* 2012 Nov-Dec;(283):23-6.
6. Nenadović M. Development of Hospital Treatment of Persons with Mental Disorders. *Srp Arh Celok Lek.* 2011 Dec; 139 Suppl 1:6-9.
7. Braitman A, Dauriac-Le Masson V, Beghelli F, Gallois E, Guillibert E, Hoang C, Kahvedjian A, Lana P, Guedj MJ.: Decision of emergency involuntary hospitalization: Categorical or dimensional approach? (Article in French). *Encephale.* 2013 Aug 5. pii: S0013-7006(13)00121-8. doi: 10.1016/j.encep.2013.03.009. [Epub ahead of print]
8. Kallert TW. Involuntary psychiatric hospitalization: current status and future prospects. *Srp Arh Celok Lek.* 2011 Dec; 139 Suppl 1:14-20.
9. Oshita A. : Forced medical intervention in psychiatric inpatient treatment (Article in Japanese). *Seishin Shinkeigaku Zasshi.* 2013;115(7):745-50.
10. Hustoft K, Larsen TK, Auestad B, Joa I, Johannessen JO, Ruud T.: Predictors of involuntary hospitalizations to acute psychiatry. *Int J Law Psychiatry.* 2013 Mar-Apr;36(2):136-43. doi: 10.1016/j.ijlp.2013.01.006. Epub 2013 Feb 8.
11. Opsal A, Kristensen Ø, Larsen TK, Syversen G, Rudshaug EB, Gerdner A, Clausen T.: Factors associated with involuntary admissions among patients with substance use disorders and comorbidity: a cross-sectional study. *BMC Health Serv Res.* 2013 Feb 12;13:57. doi: 10.1186/1472-6963-13-57.
12. McGarvey EL, Leon-Verdin M, Wanchek TN, Bonnie RJ.: Decisions to initiate involuntary commitment: the role of intensive community services and other factors. *Psychiatr Serv.* 2013 Feb 1;64(2):120-6. doi: 10.1176/appi.ps.000692012.
13. Repo-Tiihonen E, Putkonen A, Tuppurainen H.: Restrictions during psychiatric hospitalization (Article in Finnish). *Duodecim.* 2012;128(22):2336-43.
14. Kallert TW., Tores-González F., ed. Legislation on coercive mental health care in Europe. Legal documents and comparative assessment of twelve European countries. Peter Lang Europäischer Verlag der Wissenschaften, Bern, 2006.
15. Jaeger S, Pfiffner C, Weiser P, Längle G, Croissant D, Schepp W, Kilian R, Becker T, Eschweiler G, Steinert T.: Long-term effects of involuntary hospitalization on medication adherence, treatment engagement and perception of coercion. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2013 Nov;48(11):1787-96. doi: 10.1007/s00127-013-0687-x. Epub 2013 Apr 19.
16. Oshita A.: Forced medical intervention in psychiatric inpatient treatment (Article in Japanese). *Seishin Shinkeigaku Zasshi.* 2013;115(7):745-50.
17. Ikehara Y.: Involuntary placement and treatment of persons with mental health problems (Article in Japanese). *Seishin Shinkeigaku Zasshi.* 2013;115(7):759-66.
18. Chang TM, Ferreira LK, Ferreira MP, Hirata ES.: Clinical and demographic differences between voluntary and involuntary psychiatric admissions in a university hospital in Brazil. *Cad Saude Publica.* 2013 Nov;29(11):2347-52.
19. Kallert TW., Rymaszewska J., Torres-González F. Differences of legal regulations concerning involuntary psychiatric hospitalization in twelve European countries: implications for clinical practice. *Int J Forensic Mental Helth,* 2007; 6: 197-207.
20. Simonović P, Nenadović M, Momčilović D. Reasons and conditions for involuntary hospitalization with special emphasis on detention without consent of mentally disordered person who voluntarily started hospital treatment. *Srp Arh Celok Lek.* 2011 Dec;139 Suppl 1:21-5.
21. Jovanović AA, Tosevskit DL, Ivković M, Damjanović A, Gasić MJ. Predicting violence in veterans with posttraumatic stress disorder. *Vojnosanit Pregl.* 2009 Jan;66(1):13-21.
22. Dedić G. Model of psychotherapeutic crisis intervention following suicide attempt. *Vojnosanit Pregl.* 2012 Jul;69(7):610-5.
23. Marić NP, Stojiljković DJ, Pavlović Z, Jašović-Gašić M. Factors influencing the choice of antidepressants: a study of antidepressant prescribing practice at University Psychiatric Clinic in Belgrade. *Vojnosanit Pregl.* 2012 Apr;69(4):308-13.
24. Dedić G, Djurdjević S, Golubović B. Psychological assessment of persons following suicide attempt by self-poisoning. *Vojnosanit Pregl.* 2010 Feb;67(2):151-8.

## SRPSKI

### POTREBA I UČESTALOST PRINUDNE HOSPITALIZACIJE U PSIHIJATRISKOJ USTANOVI

Nenadović M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Klinika za psihijatrijske bolesti „Dr Laza Lazarević“, Beograd, Srbija

<sup>2</sup> Medicinski fakultet Priština, sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici, Srbija

#### SAŽETAK

Prinudno zadržavanje na bolničkom lečenju duševnih bolesnika potreba je u praktičnoj primeni oblasti savremene naučne psihijatrije. Hospitalizacija uopšte predstavlja čin remećenja psihološke i socijalne homeostaze pojedinca, a to je veoma bitan i kompleksan problem za duševno bolesnog. Cilj studije je bila potvrda potrebe prinudnog lečenja duševnih bolesnika u zdravstvenoj instituciji s aspekta interesa bolesnika i društva. Istraživanje je realizovano kao studija preseka hospitalizovanih bolesnika tokom 2012.

godine na Klinici za psihijatrijske bolesti „Dr Laza Lazarević“ u Beogradu. Obuhvaćeno je 2286 hospitalno lečenih bolesnika, a posebno 236 prinudno hospitalizovanih, kao i 719 primljenih na bolničko lečenje uz asistenciju policije. Dobijeni podaci su statistički obrađeni metodima deskriptivne statistike, korišćen je  $\chi^2$  -testa, kao i multiplom logističkom regresijom, softverskim paketom SPSS v. 20. Rezultati istraživanja pokazuju da je prvi put uz asistenciju policije na bolničko lečenje primljeno 255 bolesnika. Ispitanici hospitalizovani uz asistenciju policije su u odnosu na ispitanike hospitalizovane bez asistencije policije statistički značajno mlađi, statistički značajno učestaliji su muškog pola, statistički značajno učestaliji u dijagnostičkoj grupi shizofrenije, a ređe u grupi organskih i afektivnih poremećaja; češće im je to prva, kao i prinudna hospitalizacija. Prinudno je hospitalizovano 236 (10% ) od ukupnog broja lečenih tokom posmatranog perioda. Uz asistenciju policije prinudno je zadržano na lečenju 176 (74,58%) duševnih bolesnika. Potrebno je da se duševni bolesnici prinudno hospitalizuju. Opravdanost ovog načina zadržavanja u zdravstvenoj instituciji ostvaruje se kroz zakonsku uređenost u interesu bolesnika.

**Ključne reči:** prinudna hospitalizacija, asistencija policije, deinstitutionalizacija u psihijatriji.

---



# INFLUENCE OF FREE RADICALS ON MUSCLE FUNCTION AND ADAPTATION IN EXERCISE

## AUTHORS

Popović Lj. , Mitić R. N.

Institute of Pathophysiology, Medical faculty University of Pristina, Serbia

## SUMMARY

The first suggestion that physical exercise results in free radical-mediated damage appeared in 1978, and since that time the sources of oxidant production during exercise continue to be debated. Many researchers focused on the damaging effects of oxidants in muscle (oxidative damage of proteins and lipids), but the examination of cell-signaling effects of free radicals on muscle activity became today's main issue. Free radicals can modulate a number of cell signaling pathways and regulate the expression of multiple genes, contributing to the muscle adaptation on exercise and improving the muscle force production. Those effects are provided by changes in calcium handling by muscle cells or changing in the sensitivity of myofilaments to calcium. As a conclusion we can say that low and physiological levels of free radicals are required for normal force production in skeletal muscle and antioxidant adaptation, while high levels of free radicals promote contractile dysfunction resulting in muscle weakness and fatigue.

**Keywords:** Free radicals, exercise, antioxidants, adaptation, muscle force.

## INTRODUCTION

The first serious studies about free radical generation and its role during exercise date from the 1970's. Since that time a great deal of researches has been undertaken in effort to understand the nature and sources of free radicals, the factors influencing their generation, effects on muscle and other cells, and how those effects might be manipulated [1]. Free radicals are defined as an atom/molecule containing one or more unpaired electrons and are capable for independent existence.

There is a number of potential pathways included in exercise induced free radical production. Mitochondrial respiration (electron leakage from electron transport chain and subsequent production of the superoxide radical), prostanoid metabolism, autoxidation of catecholamines and oxidase enzyme activity (NADPH-oxidase, xanthine oxidase) are considered as dominant free radical generation pathways. Additional, secondary free radical generation induce phagocyte respiratory burst, a loss of calcium homeostasis and/or the destruction of iron-containing proteins [2]. These mechanisms can act synergistically where different types of exercise, including the mode (aerobic/anaerobic), intensity and duration of exercise, involve different mechanism of free radical production. During contraction, superoxide and nitric oxide represent a primary species produced by skeletal muscle, but they are also the precursor for secondary species formation, such as hydrogen peroxide, hydroxyl radical or peroxynitrite. Contracting skeletal muscle fibers are a major source of free radicals as well as one's main tar-

gets [3]. It has been noticed that exercise performance increases blood temperature and concentration of lactate and decreases blood pH level and oxygen partial pressure. All these exercise-associated homeostasis disruptions are able to modify blood redox status so it is reasonable to assume that there is a bidirectional movement of free radicals from the muscle to the blood and vice versa, until equilibrium is reached [4].

Numerous studies indicate that prolonged or high-intensity exercise results in oxidative damage of macromolecules in both blood and skeletal muscle, leading to state known as oxidative stress [5, 6]. This state represents an imbalance between oxidants and antioxidants in favor to the oxidants, causing a disruption of redox signaling and control, and/or molecular damage.

Body antioxidant system can prevent oxidative stress at 'normal' level of free radical production by controlling the level of free radicals rather when eliminating them completely. Free radicals have numerous physiological functions so their elimination should effect normal body functioning [7]. This process can be described by the concept of hormesis, a dose-response relationship in which a low dose of substance is stimulatory or beneficial and a high dose is inhibitory or toxic [8]. Stimulatory effects of free radicals evoke specific adaptation such as an increased antioxidant damage-repairing enzyme activity, increased resistance to oxidative stress and lower levels of oxidative damage. Those effects seems to be systemic [9]. The two end-points of the hormesis curve are inactivity and overtraining, and both result in decreased physiological function.

During last two decades many researchers have pointed the damaging effects of oxidants, but today's main issue become the examination of cell-signaling effects of free radicals on muscle activity.

### THE ROLE OF FREE RADICALS IN ANTIOXIDANT ADAPTATION

There is a growing evidence from numerous researchers confirming that presence of a small stimulus, such as a low concentration of free radicals, is able to influence the expression of antioxidant enzymes causing the systemic adaptation of antioxidant system. It has also been confirmed that exercise provoke free radicals generation, who are playing an important physiological function in the regulation of exercise induced antioxidant adaptation [10]. The ability of free radicals to activate redox-sensitive transcription factors and cellular signaling cascades, make them important intracellular messengers. The main cellular components sensitive to redox changes are nuclear factor-kappa beta (NF- $\kappa$ B), activator protein-1 (AP-1), mitogen-activated protein kinases (MAPKs) and heat shock transcription factor 1 (HSF1) [11]. Most antioxidant enzyme genes contain regulatory sequences in their promoter regions that can interact with redox-sensitive transcription factors [12]. Major mechanisms by whom redox-signaling controls gene expression is via the phosphorylation status of transcription activating factors.

MAPKs has an important role in the regulation of cell signals conversion into cellular responses, while NF- $\kappa$ B pathway is required for skeletal muscle adaptation both for exercise and inactivity-induced atrophy (NF- $\kappa$ B regulates the expression of over 130 genes) [12].

Hollander et al [13] were the first who reported that an acute bout of treadmill running activated MnSOD gene

expression in rat skeletal muscle, along with enhanced NF- $\kappa$ B binding in muscle nuclear in samples extracted 2h after exercise. Activation of MAPKs in rats gastrocnemius muscle, caused by exercise, has been also noticed by Gomez-Cabrera and Vina [14]. This in turn activated NF- $\kappa$ B pathway and consequently the expression of important enzymes involved in defense against free radicals. The same authors reported that all these changes were abolished after administration of alopurinol (free radical production inhibitor).

Mechanism involving in antioxidant adaptive response to exercise is shown on Fig. 1. This whole process was summarized by Fisher-Wellman and Bloomer [15] who pointed that exercise induced free radicals serve as the 'signal' needed for the activation of MAPKs, resulting in further activation of NF- $\kappa$ B, via activation of I $\kappa$ B kinase (IKK) which then phosphorylates I $\kappa$ B (the inhibitory subunit of NF- $\kappa$ B). Degradation of I $\kappa$ B leads to releasing of NF- $\kappa$ B and its migration into the nucleus. Several antioxidant enzymes (MnSOD, NOs, GCS) contain NF- $\kappa$ B binding sites in their gene promoter region and these are potential targets for exercise-induced upregulation via the NF- $\kappa$ B signaling pathway. It is clear that antioxidant supplementation in this case can blunt the adaptive increase in antioxidant defense.

### THE ROLE OF FREE RADICALS IN MUSCLE FORCE PRODUCTION

It is well established that there is a great influence of free radicals on muscle force production. Raid et al. [16] developed a theoretical model to describe the relationship between muscle redox balance and isometric force production (Fig. 2.).

Figure 1. Antioxidat adaptive response to exercise (redrawn from [15])

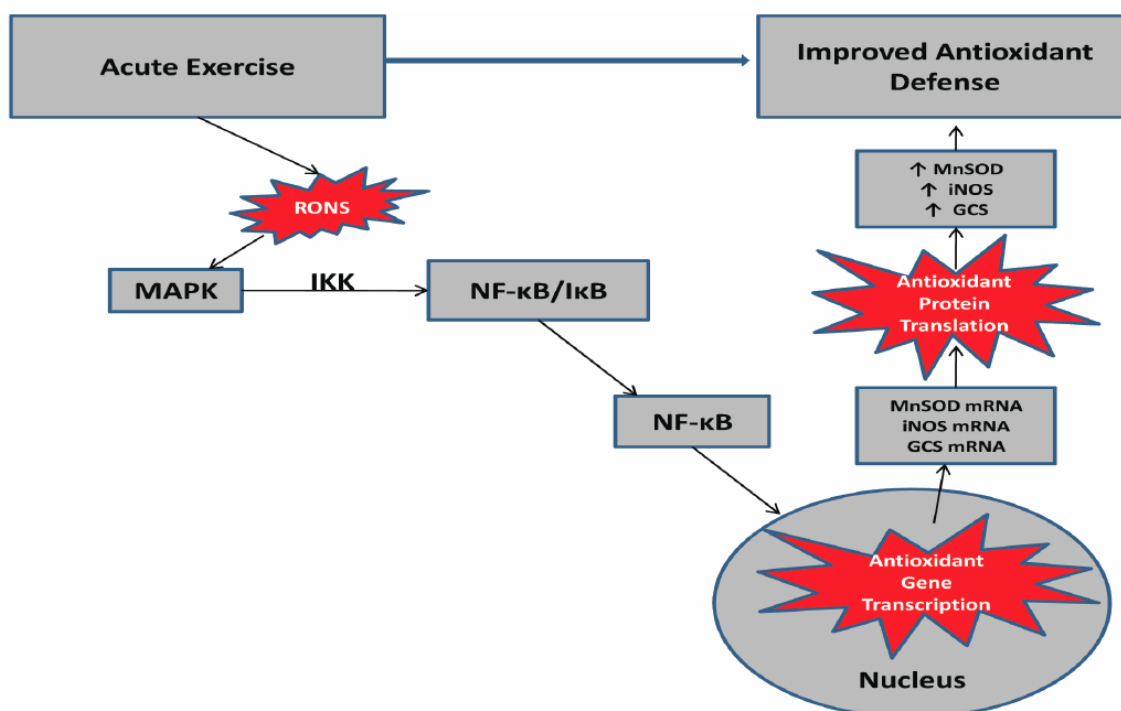
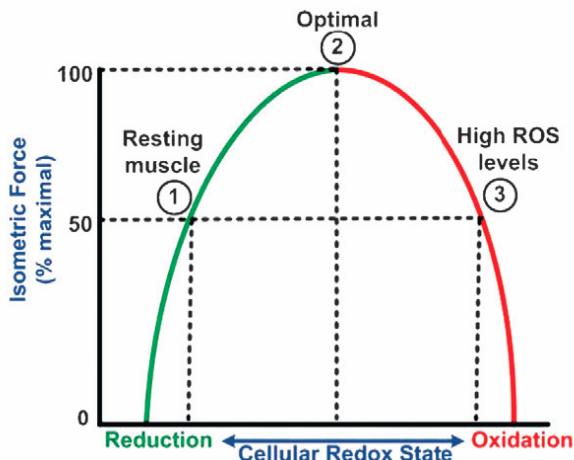




Figure 2. A theoretical model of a biphasic effects of free radicals on skeletal muscle force production (Redrawn from [18])

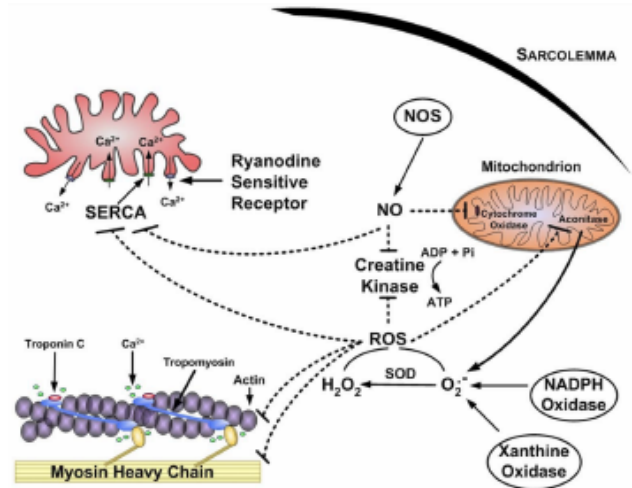


The basic principle of this model is that muscle redox state is a physiologically regulated variable that is balanced by matching the rate of free radical production with cellular antioxidant buffering capacity. As a consequence, a deviation from the optimal redox balance leads to loss of force production [17]. The low levels of free radicals in skeletal muscle during basal condition is necessary for normal force production, so any depletion of ROS (antioxidant supplementation) can decrease it. At high free radical concentration, their positive effect is reversed and force production decreases in dose-dependent manner (antioxidant supplementation is benefit) [18].

The mechanisms by whom free radicals effect contractile force in skeletal muscle are still only partly understood. It seems that the explanation of free radical

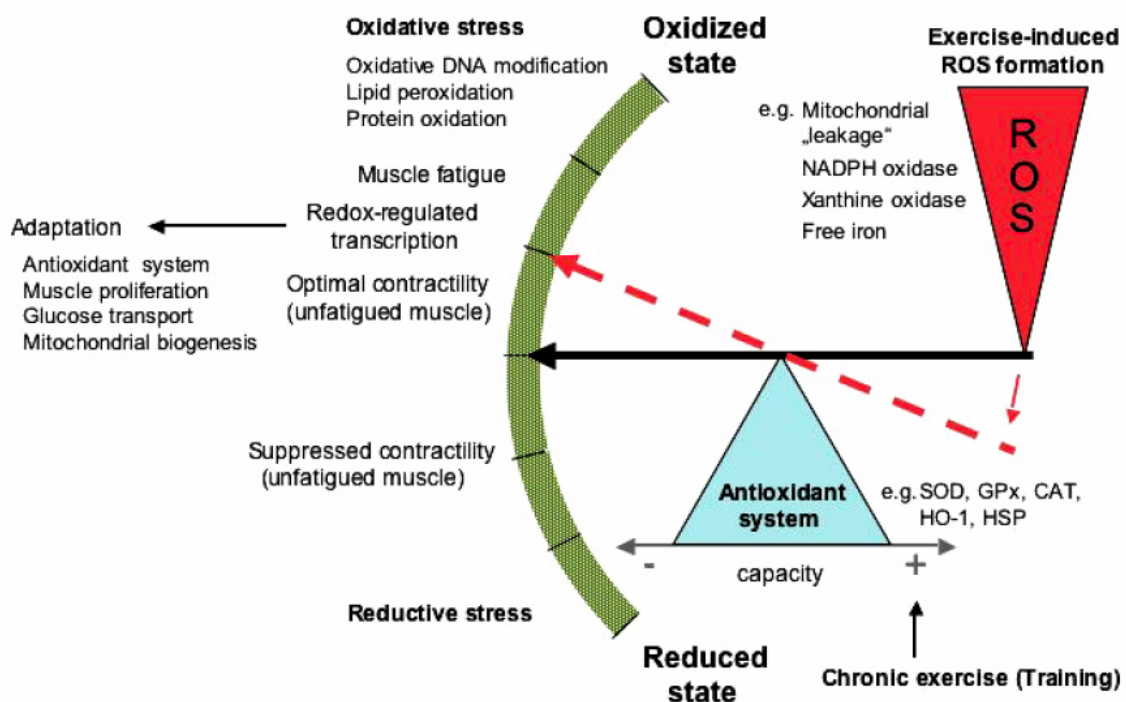
influence on muscle force production is closely connected with calcium homeostasis (Fig. 3.) [18].

Figure 3. Putative redox-sensitive targets in skeletal muscle that can influence force production (Redrawn from [17])



Sarcoplasmic reticulum (SR) represents an important redox-sensitive target in skeletal muscle. Increased free radical production is followed by increasing probability of opening the ryanodine-sensitive calcium-release channels. As a consequence it results in increased calcium release from the SR. The ryanodine receptor calcium release channel is containing sulfhydryl groups that are sensitive to oxidants. Free radicals may also affect the ability to develop action potentials required for muscle contraction through damaging ATPase pumps required for potassium influx back into skeletal muscle

Figure 4. Schematic model of exercise-related changes in the cellular redox balance in skeletal muscle (Redrawn from [11])



cells. Free radicals can also influence myofilament structure and function, probably by affecting their calcium sensitivity. Muscle contractile proteins (fast and slow myosin heavy chain) and mitochondrial enzymes required for energy provision (succinate dehydrogenase, cytochrome oxidase) appear to be susceptible to oxidative damage [7].

There is also preliminary data supporting the possibility that redox control is important in the regulation of cytokine and myokine synthesis and/or their release by skeletal muscle. The ability of muscle to product those anti-inflammatory cytokines has been used for justifying exercise as a potential health promoter in many chronic disorders [3].

## CONCLUSION

Collectively, the mechanisms involved in the regulation of the effects of free radicals during exercise are shown in Fig. 4.

Strenuous exercise cause oxidative stress and cell damage so antioxidant supplementation is desirable. If physical activity is practice on moderate and regular way it increases the expression of antioxidant enzymes, improves the muscle force production and antioxidant supplementation might be harmful.

## REFERENCES

1. Jackson MJ. Free radicals generated by contracting muscle: By-products of metabolism or key regulators of muscle function? *Free Radical Biology and Medicine*, 2008, 44(2):132-41.
2. Kelsey Fisher-Wellman, Heather K Bell, and Richard J Bloomer. Oxidative stress and antioxidant defense mechanisms linked to exercise during cardiopulmonary and metabolic disorders. *Oxid Med Cell Longev.*, 2009, 2(1): 43-51.
3. Jackson MJ. Redox regulation of adaptive responses in skeletal muscle to contractile activity. *Free Radic Biol Med.*, 2009, 47(9):1267-75.
4. Nikolaidis MG, Jamurtas AZ. Blood as a reactive species generator and redox status regulator during exercise. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2009, 490(2): 77-84.
5. Popović Lj.M, Mitic NR, Radic I, Miric D, Kistic B, Krdzic B and Djokic T. Effect of exhaustive exercise on oxidative stress generation and antioxidant defense in guinea pigs. *Adv Clin Exp Med*, 2012, 21(3):313-320.
6. Popović Lj, Mitić N, Radić I, Mirić D, Krdžić B. Influence of ascorbic acid supplementation on oxidative stress induced by regular exercise (in Serbian). *Praxis medica*, 2011, 39(3-4):1- 6.
7. Vollaard NB, Shearman JP, Cooper CE. Exercise-induced oxidative stress:myths, realities and physiological relevance. *Sports Med.*, 2005, 35(12):1045-62.
8. Radak S, Chung HY, Goto S. Systemic adaptation to oxidative challenge induced by regular exercise. *Free Radical Biology and Medicine*, 2008, 44(2):153-159.
9. Peternelj TT, Coombes JS. Antioxidant supplementation during exercise training: beneficial or detrimental? *Sports Med.*, 2011, 41(12):1043-69.
10. Popović Lj, Mitić N, Radić I, Mirić D, Krdžić B. Role of endurance training (chronic stress) on antioxidant system adaptation, *Praxis medica*, 2010, 38(1-2):1-6.
11. Niess AM, Simon P. Response and adaptation of skeletal muscle to exercise-the role of reactive oxygen species. *Front Biosci.*, 2007, 12:4826-38.
12. Powers SK, Duarte J, Kavazis AN, Talbert EE. Reactive oxygen species are signalling molecules for skeletal muscle adaptation. *Exp Physiol.*, 2010, 95(1):1-9.
13. Hollander J, Fiebig R, Gore M, Bejma J, Ookawara T, Ohno H, Ji LL. Superoxide dismutase gene expression in skeletal muscle: fiber-specific adaptation to endurance training. *Am J Physiol.*, 1999, 277(3 Pt 2):R856-62.
14. Gomez-Cabrera MC, Domenech E, Viña J. Moderate exercise is an antioxidant: upregulation of antioxidant genes by training. *Free Radic Biol Med.*, 2008, 44(2):126-31.
15. Fisher-Wellman K, Bloomer RJ. Acute exercise and oxidative stress: a 30 year history. *Dyn Med.*, 2009, 8:1.
16. Reid MB, Khawli FA, Moody MR. Reactive oxygen in skeletal muscle. III. Contractility of unfatigued muscle. *J Appl Physiol.*, 1993, 75(3):1081-7.
17. Powers SK, Jackson MJ. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev.*, 2008, 88(4):1243-76.
18. Powers SK, Nelson WB, Hudson MB. Exercise-induced oxidative stress in humans: cause and consequences. *Free Radic Biol Med.*, 2011, 51(5):942-50.

**UTICAJ SLOBODNIH RADIKALA NA MIŠIĆNU FUNKCIJU I ADAPTACIJU PRI VEŽBANJU****Popović Lj., Mitić R. N.**

Institut za patološku fiziologiju, Medicinski fakultet Univerziteta Priština, Srbija

**SAŽETAK**

Prva saznanja da fizička aktivnost može da poveća stvaranje slobodnih radikala i dovede do oštećenja tkiva potiču iz 1978, pri čemu još uvek način i mesta njihovog stvaranja nisu potpuno razjašnjena. U prošlosti su se mnogi istraživači fokusirali na ispitivanje štetnog efekta slobodnih radikala na funkciju mišića (oksidativno oštećenje proteina i lipida), međutim danas se u fokusu interesovanja nalazi ispitivanje uloge slobodnih radikala u procesu prenošenja informacija unutar ćelija i uticaja na mišićnu aktivnost. Slobodni radikali mogu da utiču na brojne procese ćelijskog prenosa informacija i regulišu ekspresiju velikog broja gena, doprinoseći adaptaciji mišića na vežbanje i povećanju mišićne snage. Ovi efekti su posledica promene u aktivnosti kalcijuma u mišićnim ćelijama i promeni osetljivosti miofilamenata na kalcijum. Može se zaključiti da su nizak i fiziološki nivo slobodnih radikala neophodni za snagu skeletnih mišića, dok visok nivo slobodnih radikala dovodi do kontraktilne disfunkcije i posledične slabosti mišića ili oštećenja.

**Ključne reči:** slobodni radikali, vežbanje, antioksidanti, adaptacija, mišićna snaga.

---



PRAXIS MEDICA, GODINA I, BROJ 2  
1970. PRIŠTINA

ČASOPIS POKRAJINSKOG ODBORA SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA KOSOVA

REDAKCIONI ODBOR

Dr Mehmed BEGRACA, dr Dušan BULATOVIĆ, prim. dr  
Đeljadin DEDA, prim. dr Dikomir FILIPOVIĆ, prim. dr Boži-  
dar ČOLAKOVIĆ, dr Osman IMAMI, dr Aleksandar ILIĆ  
dr Sehadet MEKULI, prim. dr Daut MUSTAFA, prim. dr  
Izedin OSMANI, dr Muhedin SALIHAMIDŽIĆ, prim. dr Sveta  
ZONIĆ

Glavni i odgovorni urednik  
Prim. dr VELIMIR RADUNOVIĆ

praxis medica

GODINA I

PRIŠTINA, 1970.

BROJ

2

## S A D R Ž A J

S. Pišćević, I. Papo, M. Bervar, M. Đuknić, P. Milošević	
REZULTATI HIRURŠKOG LEČENJA KARCIONOMA ZELUCA . . .	5
J. Stankov, M. Haxhiu, F. Praprotnik, S. Trifunović - Stankov	
PRILOG LEČENJU HRONIČNE PLUĆNE TUBERKULOZE . . . . .	11
M. Orlić, D. Jovanović, M. Novaković	
NAŠA ISKUSTVA SA KRIOEKSTRAKCIJOM . . . . .	17
S. Baljošević, O. Imami	
TRBUŠNI TIFUS I MENINGEALNI SINDROM . . . . .	23
V. Radunović	
RESEKCIJA SIGME KOD VOLVULUSA . . . . .	25
V. Zečević	
MENINGITIS STAPHILOCOCCICA SA STAPHILOCOCCNOM SEPSOM . . . . .	29
R. Georgijev, T. Radulović	
RUPTURA UTERI INTRAPARTUM KOD ANOMALIJA U RAZVOJU MATERICE . . . . .	33
A. Marković	
EHINOKOKOZA JETRE I PERITONEUMA SA ENORMNOM CISTOM	37
D. Dragović, M. Kisić, Z. Parović, D. Novaković	
ULOGA SERKLAŽE U PREVENCIJI HABITUALNIH POBAČAJA I HABITUALNIH PREVREMENIH PORODAJA . . . . .	41
S. Jevdenović, S. Mitrović	
ISHEMIJA LEVE PODLAKTICE KAO POSLEDICA TRAUMATSKE SEKCIJE ARTERIJE BRAHIJALIS . . . . .	45
Lj. Kljajić, R. Marić	
PRIMENA EFONTOLA KOD CARSKOG REZA . . . . .	49
S. Stožinić, N. Simić i M. Adžić	
SLUČAJ AKUTNOG PLUĆNOG EDEMA I KORONARNOG SEND- ROMA ZA VREME IZNENADNOG JAKOG PSIHIČKOG STRESA	53
Dragoljub i Dušica Zorić	
JEDAN PREDLOG I NJEGOVA OPRAVDANOST . . . . .	57
B. Sretenović, D. Popovac, H. Papazov, M. Vujisić	
SADAŠNJE KLINIČKO STANJE, RADIOLOŠKI NALAZ I SOCI- JALNO MEDICINSKI POLOŽAJ TBC BOLESNIKA LEČENIH PRE VIŠE GODINA NA TERITORJI ATD-a KOSOVSKA MITROVICA	59
D. Pavlović, N. Hasani	
ANALIZA KRETANJA STOPE SMRTNOSTI ODOJČADI PO MESE- CIMA U SAP KOSOVU ZA PERIOD 1959-1968. . . . .	63

PRAXIS MEDICA JE VLASNIŠTVO POKRAJINSKOG ODBORA SLD-a KOSOVO. ŠTAMPA SE U TIR-AŽU 1.000 PRIMERAKA NA SRPSKOHRVATSKOM I ALBANSKOM JEZIKU. IZLAZI ČETIRI PUTA GODIŠNJE. PRETPLATA ZA LEKARE GODIŠNJE 60 DINARA; ZA USTANOVE 120 DINARA. GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK: PRIM. DR. VELIMIR RADUNOVIĆ, HIRURG — MEDICINSKI CENTAR KOS, MITROVICA. RUKOPISE SLATI NA ADRESU GLAVNOG UREDNIKA. RUKOPISI SE NE VRAĆAJU.

## Rezultati hirurškog lečenja karcinoma želuca

Redakcija časopisa »PRAXIS MEDICA« izlazi sa drugim brojem pred svoje čitaoce.

Da bi časopis izlazio na vreme, molimo naše pretplatnike i saradnike da se pridržavaju sledećih uputstava:

— da uredno uplaćuju svoju pretplatu na časopis, koja iznosi za lekare 60, a za ustanove 120 dinara godišnje,

— da svoje radove šalju u dva primerka, kucana sa proredom i sa marginom od 4 sm.

— časopis donosi originalne radove, kazuističke prikaze, referate iz drugih časopisa iz domena celokupne medicine. Autori treba da dostavljaju svoje radove za prikaze i referate do 5 kucanih stranica sa proredom a za originalne radove do 8 kucanih stranica sa proredom,

— slike i grafikone posebno obraditi i dostaviti u koverti sa naznakom koja je slika ili grafikon po redu,

— rezimeji moraju biti posebno izdvojeni i mogu iznositi 1/10 od rada i po mogućstvu prevedeni na jedan od sledećih jezika: francuski, engleski ili ruski,

— literaturu navesti po abecedi ili po citiranju autora u radu,

— glava rada sadrži naslov ustanove, ime i prezime šefa ustanove, zatim, naslov rada, a ispod naslova početno slovo imena i prezime autora.

Mole se kolege, koji žele da učestvuju kao saradnici u našem časopisu »Praxis Medica«, da po gornjem uputstvu dostavljaju svoje radove. U protivnom, redakcija će biti prinuđena da članke vraća autorima radi obrade.

Posebno ističemo, da naš časopis izlazi na dva jezika i to na srpsko-hrvatskom i albanskom, te nam je prilično vremena potrebno da bi izvršili prethodne radnje radi štampanja časopisa.

Svaku dobronamernu kritiku ili savet sa zahvalnošću prihvatamo.

Uredništvo

## Rezultati hirurškog lečenja karcinoma želuca

S. Piščević, I. Papo, M. Bervar, M. Đuknić, P. Milošević

Karcinomi želuca dolaze na prvo mesto po učestalosti među svim karcinomima, a po svojim osobinama spadaju među najmalignije tumore. U proteklim decenijama ovaj tumor je obično dostizao odmakli stadijum svoga rasta pre nego što se bolesnik podvrgne operacionom lečenju. Vladao je izvestan pesimizam u pogledu mogućnosti i rezultata operativnog lečenja karcinoma želuca. Povod za ovo je bila relativno mala resektabilnost ovih tumora, visoki operativni mortalitet i mali procenat preživljavanja više godina posle operacije. Ovaj pesimizam i dalje postoji, i ako u manjoj meri, mada su se rezultati u poslednjoj deceniji znatno popravili. Procenat operisanih dostiže i do 98%, a resektabilnost tumora penje se i do 80%. Operativni mortalitet je smanjen na jedan prihvatljiv procenat. Mada broj preživelih pet i deset godina nije tako veliki, ostaje činjenica da jedan procenat bolesnika preživljava više godina posle operativnog lečenja dok za sada ne postoje drugi poznati načini za lečenje karcinoma želuca. Svi ovi rezultati govore da dosadašnji uobičajeni pesimizam u odnosu na karcinom želuca nije opravdan.

Cilj ovog članka je da prikaže petnaestogodišnje iskustvo u hirurškom lečenju karcinoma želuca i kroz literaturni pregled ukaže na mogućnosti i rezultate lečenja karcinoma želuca u svetu.

**Materijal i metod.** Na klinici za hirurške bolesti VMA u periodu od 1950. do 1966. primljeno je i lečeno 666 bolesnika sa malignim promenama na želuca. Muškaraca je bilo 455

(68%) i žena 211 (32%). Starost bolesnika kretala se od 20 do 80 godina. Najveći broj bolesnika je u šestoj deceniji života (35%), dok je većina bolesnika pripadala petoj, šestoj i sedmoj deceniji života (83%).

Tabela br. 1.

Starost bolesnika po dekadama	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Broj bolesnika	5	15	43	128	233	193	48	1

Trajanje simptoma prikazano je na tabeli 2. Više od polovine bolesnika (482), pri prijemu na kliniku imali su želudačne tegobe u trajanju do jedne godine. U ostalih bolesnika tegobe su trajale od jedne pa preko pet godina.

Trajanje simptoma u bolesnika sa karcinomom želuca

Tabela br. 2.

Tranjanje simptoma	Broj bolesnika
Do 3 meseca	164
3 — 6 meseci	136
6 mes. — 1 godina	182
1 — 2 godine	106
2 — 3 godine	30
3 — 4 godine	17
4 — 5 godine	10



Najčešći simptomi bili su gubitak težine, bol i povraćanje (tabela 3). Krvavljenje iz tumora je zustrupljeno u 25% svih bolesnika.

U 102 bolesnika, (15%), ranije je bio verifikovan ulkus na dvanaestopalačnom crevu ili želucu. Povišenu sedimentaciju eritrocita, preko 30 za prvi sat, imalo je 38% svih bolesnika, umereno povišenje od 10 do 30 za prvi sat imalo je 47% bolesnika. Ostali su imali normalnu sedimentaciju. Izraženu anemiju ispod 3 miliona eritrocita imalo je 19% bolesnika dok su svi ostali imali broj eritrocita preko 3 miliona. Hipoproteinemija ispod 5 gr% bila je nađena samo u 4,5% bolesnika.

#### Najčešći simptomi u bolesnika sa karcinomom želuca

Tabela br. 3.

Naziv simptoma	Broj bolesnika u procentima
Gubitak težine	69%
Bol	55%
Povraćanje	55%
Krvavljenje	25%
Gorušica	22%

Pored anamneze i kliničkog pregleda definitivna dijagnoza postavljena je na osnovu rendgenskog nalaza. U izvesnog broja bolesnika kod kojih je klinički i rendgenološki nalaz govorio o odmaklom stadijumu karcinoma sa zahvatanjem celog želuca i metastazama u drugim organima operacija nije vršena. Radilo se o bolesnicima čije je opšte stanje bilo teško usled kaheksije, starosti ili slabosti kardiorespiratornog sistema. U ostalih bolesnika vršena je eksploracija i prema nalazu učinjena parcijalna ili totalna resekcija želuca ili jedna od palijativnih operacija u cilju omogućavanja ishrane (gastroenteroanastomoza i gastrostomija).

**Rezultati.** Od 666 primljenih bolesnika u 40,3% je izvršena resekcija, u 239 bolesnika parcijalna resekcija, a u 30 totalna gastrektomija. Operativni mortalitet posle ovih resekcionih intervencija iznosio je 6,6%. Palijativne intervencije su učinjene u 139 bolesnika, (20,8%), sa operativnim mortalitetom od 9,3%. U 181 bolesnika, (27%), izvršena je samo eksplorativna laparatomija jer se radilo o tehnički inoperabilnim promenama. Operativni mortalitet iznosio je 1,6%. Operativna intervencija nije poduzeta u 77 bolesnika, (11,5%), jer

su promene na osnovu rendgenskog nalaza i opšteg stanja shvaćene kao inoperabilne. Od ovog broja na klinici su umrla dva bolesnika. Ukupni bolnički mortalitet u svih primljenih bolesnika iznosio je 5,4%. Od operisanih bolesnika u 562 je utvrđena sledeća lokalizacija tumora (tabela br. 4).

#### Lokalizacija tumora na želucu

Tabela br. 4.

Lokalizacija	Broj bolesnika
Fundus i kardija	89 (17%)
Mala krivina	130 (23%)
Velika krivina i korpus	132 (23%)
Antrum	202 (37%)

Prema ovim nalazima, tumor je najređe nađen na kardiji i fundusu, a najčešće na antrumu želuca, mada nema nekih znatnijih razlika po učestalosti tumora lokalizovanih na pojedinim delovima želuca. Prema veličini, tumori su razvrstani u dve grupe. U manjeg broja bolesnika tumor je bio manji od 5x5 cm. dok je u 68% bolesnika tumor prelazio veličinu 5x5 cm. Metastaza na okolnim organima nađene su u jedne trećine bolesnika. Ove promene najčešće su bile lokalizovane na jetri, zatim u žlezdama na maloj krivini a zatim na tankim crevima, pankreasu, kolonu i drugim organima.

Na osnovu 269 histološki pregledanih tumora, dobijen je uvid u prirodi malignih promena (tabela 5). Iz ove analize se vidi da je adenocarcinom najrasprostranjeniji maligni tumor želuca.

#### Histološki nalazi malignih tumora želuca

Tabela br. 5.

Adenocarcinoma	214
Carcinoma mixtum	3
Carcinoma schirosom	17
Carcinoma medulare	10
Carcinoma planocelulare	7
Sarcoma	11
Reticulosarcoma	5
Lymphogranulomatosis	2

U postoperativnom periodu došlo je do dehiscencije rane na trbušnom zidu u 4,2%. Prosečno vreme ležanja posle resekcionih operacija bilo je 14 dana.

Sprovedenom anketom operisanih bolesnika dobijeno je 127 pozitivnih odgovora koji su uzeti u statističku obradu. Od ovog broja u 97 bolesnika izvršena je parcijalna resekcija želuca sa odstranjenjem celog tumora, a u nekim slučajevima gde su postojale povećane limfne žlezde izvršena je i omentektomija sa splenektomijom. Preživljavanje bolesnika posle ove parcijalne resekcije bilo je sledeće: preko tri godine preživelo je 56% bolesnika, preko

pet godina 33% i preko deset godina 16%. Veličina tumora izgleda da nije imala znatnijeg uticaja na vreme preživljavanja. Bolesnici u kojih je tumor bio ispod 5 cm. veličine živeli su preko pet godina u 37%, a preko deset godina u 17%. Sa tumorom preko 5 cm. veličine bolesnici su živeli preko pet godina, u 32% preko deset godina u 16%. Preživljavanje bolesnika u odnosu na lokalizaciju tumora prikazano je na tabeli 6.

Preživljavanje bolesnika sa karcinomom želuca posle parcijalne resekcije u odnosu na lokalizaciju tumora

Tabela br. 6.

Lokalizacija	Broj preživelih bolesnika u procentima		
	preko 3 god.	preko 5 god.	preko 10 god.
Antrum	49 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	28 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	9 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
Fundus i kardija	63 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	25 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	0 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
Mala krivina	62 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	54 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	16 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
Korpus i velika krivina	60 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	32 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	23 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>

Bolesnici bez metastaza su u neznatno većem broju preživljavali posle parcijalne resekcije. Bolesnici sa metastazama preživeli su pet godina u 31%, a deset godina 11%. Bolesnici bez metastaza preživeli su pet godina u 34%, a deset godina u 22%.

**Diskusija.** Ono što je stvaralo pesimizam u odnosu na hirurško lečenje karcinoma želuca jeste procenat resektabilnosti ovih tumora, postoperativni mortalitet i preživljavanje pet i više godina posle operacije. U prošlim decenijama od svih bolesnika primljenih na više hirurških centara podvrgavalo se različitim intervencijama u proseku oko 78,2% (De Blois<sup>4</sup>). Ovaj prosek izračunat je na osnovu rezultata radova većeg broja autora, objavljenih u periodu od 1919. do 1964. godine. Međutim, u poslednjoj deceniji broj bolesnika podvrgnutih operaciji dostiže 98,7% (Muto<sup>5</sup>). U našoj seriji operaciji se pristupilo u 89% resekcije, palijativne operacije, eksplorativne laparotomije.

Broj resektabilnih tumora (parcijalne resekcije, subtotalne i totalne gastrektomije) sve je veći. Ovome je doprinelo bolja dijagnostika, ranije javljanje bolesnika hirurgu, manji mortalitet posle resekcije i ohrabrujući rezultati preživljavanja posle resekcija.

Po proračunima De Blois, prosečna resektabilnost tumora u više hirurških centara iznosila je od 1919. do 1962. godine 43 procenta. Na našoj klinici za petnaestogodišnji period od 1950. do 1966. godine broj resekcija iznosio je samo 40,3% od svih bolesnika. Međutim, sa ranijim dolaskom bolesnika hirurgu, resektabilnost može biti znatno veća. U seriji Veidneheimera<sup>7</sup> ova resektabilnost na Lahey klinici iznosi 59,4% a po Muto-u<sup>2</sup> dostiže 79,4%.

Sa usavršavanjem hirurške tehnike, postoperativne nege bolesnika i mortalitet posle resekcionih intervencija je znatno pao. Prosečni mortalitet na više poznatih hirurških centara od 1951. do 1960. god. iznosio je 15,6%. U pojedinim periodima i na pojedinim hirurškim centrima on je dostizao i 24,3%. Naš postoperativni mortalitet iznosi 6,6%. Na Lahey<sup>7</sup> klinici, u periodu od 1948. do 1958. godine mortalitet posle svih resekcionih operacija iznosio je 6,9%. U ukupnoj seriji Muto-a ovaj mortalitet iznosi 8,7%, ali je za period 1956. — 1960. godine pao na 5,8%. Ako se isključe totalne gastrektomije, onda ovaj mortalitet posle parcijalnih resekcija postaje još manji. Tako na Lehey klinici za isti period on iznosi 3,9%. Jedan prosečan mortalitet na više hirurških centara u periodu od 1948. do 1963. godine za parcijalne resekcije je 10,6% a za totalne gastrektomije 22,9%.

Preživljavanje pet i više godina posle resekcionijskih intervencija, predstavlja najvažniji kriterijum o vrednosti i opravdanosti hirurških lečenja karcinoma želuca. Pominje se više faktora koji mogu uticati na dužinu življenja posle operacije. To su tip operacije (parcijalne resekcije ili totalne gastrektomije), stepen razvitka tumora, vreme javljanja bolesnika hirurgru, prisustvo ili odsustvo metastaze, lokalizacija tumora, histološki tip tumora i način njegovog urastanja u zid želuca. Vladalo je mišljenje da treba raditi što ekstenzivnije intervencije da bi se što više odklonila mogućnost ostavljanja makroskopski nevidljivih metastaza. Međutim, totalna gastrektomija izgleda da nije opravdala svoju namenu. Danas se ona vrši uglavnom kod visokih proksimalnih tumora i tamo gde se ne može ostaviti deo želuca zbog veličine tumora. U proseku u više hirurških centara preživljavanje pet godina posle subtotalne resekcije iznosilo je 24,8%, dok je posle totalne resekcije taj procenat iznosio svega 11,5%. U seriji Muto od 1941. do 1960. preživljavanje pet godina posle subtotalne resekcije iznosilo je 32,5% a posle totalne gastrektomije svega 6,7%. Ukupno preživljavanje posle svih resekcionijskih intervencija kod Muto-a za ceo period od 1941. do 1960. iznosio je 27,9%. Prosečno preživljavanje pet godina posle subtotalne resekcije želuca kod više autora od 1956. do 1960. god. iznosi 44,3%. Preživljavanje u našoj seriji posle parcijalnih resekcija iznosi preko pet godina 33%, a preko deset godina 16%.

**Preživljavanje 5 i 10 godina posle subtotalne resekcije zbog karcinoma želuca**

Tabela br. 7.

Autori	Preživljavanje 5 godina u %	Preživljavanje 10 godina u %
Inberg (1966)	26,8%	11,1%
Muto (1968)	27,9%	—
Veidenheimer (1967)	23,1%	13,3%
De Mine (1969)	34%	23%
Hoerr (1966)	42%	—
De Blois (1965)	42%	—
VMA	33%	16%

Na tabeli br. 7 prikazani su neki rezultati petogodišnjeg i desetogodišnjeg preživljavanja posle resekcionijskih operacija. Iz izveštaja sa Mayo klinike (Friesen<sup>2</sup>) vidi se da ako se izdvoje slučajevi koji su rano došli na operaciju i gde se radilo o površnim karcinomima preživljavanje pet godina iznosi 93% a deset godina 75%. U seriji Hoerra-a<sup>3</sup> prosečno preživljavanje pet godina posle resekcionijskih operacija bilo je 42%, ali kad su izdvojeni samo oni slučajevi gde se radilo o tumoru tipa A (bez kliničkih i patoloških znakova metastaza), to preživljavanje je iznosilo 64%.

Zaključujući svoju analizu uticaja histološkog tipa tumora na preživljavanje, Hoerr<sup>3</sup> i saradnici smatraju da prognoza karcinoma želuca u pogledu preživljavanja je daleko više zavisna od kliničko-patoloških karakteristika zasnovanih na prisustvu ili odsustvu metastaza nego od histološkog tipa tumora. To pokazuje i Inberg<sup>4</sup> u svojoj studiji. Po njegovoj seriji bolesnici sa malim tumorima preživljavaju pet godina posle resekcije u 34,1%, sa srednje velikim tumorom u 18,5%, a sa velikim tumorom 0%. Prema istom autoru, bolesnici sa intestinalnim tipom tumora (površni tip) preživljavaju pet godina u 31,8%, dok sa difuznim tipom u 21,5%. Prema analizi ovog autora, bolesnici u kojih je tumor lokalizovan na antrumu imaju najbolju prognozu. Oni preživljavaju pet godina posle resekcije u 31,9% dok bolesnici sa tumorom na srednjem delu želuca preživljavaju pet godina u 21,4%, a sa lokalizacijom u proksimalnom delu u 12,5%.

Naši rezultati nisu pokazali da tumori antruma imaju izrazito bolju prognozu od ostalih tumora na želuca. Od svih faktora koji utiču na preživljavanje izgleda da prisustvo i odsustvo metastaza ima najveći uticaj. Po jednoj zbirnoj seriji koju je prikazao de Blois, prosečno vreme preživljavanja pet godina na više hirurških centara posle subtotalne resekcije iznosi u bolesnika bez metastaza 50,6%, a u bolesnika sa metastazama 15%. U seriji Veidenheimer-a bolesnici bez metastaza preživljavaju pet godina resekcionu intervenciju u 47,3%, a deset godina u 0,8%. Od interesa je preživljavanje deset i više godina posle resekcionijskih intervencija. Sa Mayo (De Mine<sup>6</sup>) klinike prikazani su rezultati preživljavanja više od 15 i 20 godina. Od 4586 operisanih bolesnika u peri-

odu od 1907. do 1950. godine 1067, 23% bolesnika sa malignim neoplazmama preživelo je operaciju od 10 do 56 godina. Za ove bolesnike koji prežive 10 i više godina posle operacije karcinoma želuca procenat smrtnosti je identičan sa smrtnošću za normalnu populaciju saglasno životnom dobu i polu. Posle preživljavanja 10 godina, trajanje simptoma pre operacije, histološki tip tumora, makroskopski izgled ili postojanje metastaza pre operacije, nema bitnog uticaja na dalje preživljavanje.

»MMA« CLINIC FOR SURGICAL TREATMENT — BEOGRAD  
Head: Ac. Prof. dr Isidor Papo

### Summary

#### RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF STOMACH CARCINOMA

S. Piščević, I. Papo, M. Bervar, M. Đuknić, P. Milošević

The article presents a fifteen-year experience in surgical treatment of stomach carcinoma. The total number of operated patients was 666, with the death rate in post-operative and hospital treatment period to 5,4%.

Partial resection and total gastrotomy was performed in the percentage of 40.3% cases, death rate being 6.6%. The article also explains to details the localizations of the tumors, the most common symptoms, and the histodiagnosis.

#### L I T E R A T U R A

1. De Blois G. Acta Chir. Belgica 9:1151, 1965
2. Friesen G., Dockerty M. B., De Mine W. H., Surgery 51:300, 1962
3. Hoerr S. O., J. B. Hazard, D. Bailey, Gyn. Obst. 122:485, 1966
4. Inberg M., Lauren P., S. J. Viikari, Acta Chir. Scand. 132:195, 1966
5. Muto M., Maki T., Majima S. i dr., Surgery 63:229, 1968
6. De Mine W. H., M. R. Gomes, M. B. Dockerty, Am. J. Surg. 117:177, 1969
7. Weidenheimer M. C., S. J. H. Logan, The Surgical Clinics of North America 47:921, 1967

## UPUTSTVO AUTORIMA

### OPŠTA UPUTSTVA

- Word
- latinica
- Times New Roman
- 12 pt
- sve margine 2,5 cm
- stranica A4
- levo poravnanje
- uvlačenje pasusa 10 mm
- literatura u tekstu u zagradama [...]

### PRVA STRANICA

- Naslov rada bez skraćenica
- Puna imena i prezimena autora
- Zvaničan naziv ustanova, mesto, država
- Kontakt-adresa, telefon, e-mail

### POSEBNA STRANICA

Kratak sadržaj (100-250 reči)

*Originalan rad:*

- Uvod
- Cilj rada
- Metode rada
- Rezultati
- Zaključak
- Ključne reči (3-6)

*Prikaz bolesnika:*

- Uvod
- Prikaz bolesnika
- Zaključak
- Ključne reči (3-6)

*Ostali tipovi radova:*

- nema segmenata

### TEKST RADA

*Originalan rad (do 5.000 reči):*

- Uvod
- Cilj rada
- Metode rada
- Rezultati
- Diskusija
- Zaključak
- (Zahvalnica)
- Literatura (Vankuverski stil)

*Prikaz bolesnika (do 3.000 reči):*

- Uvod
- Prikaz bolesnika
- Diskusija
- (Zahvalnica)
- Literatura (Vankuverski stil)

*Pregled literature, saopštenje, rad iz istorije medicine, rad za "Jezik medicine"*

(do 5.000 reči):

- Uvod
- Odgovarajući podnaslovi
- Zaključak
- (Zahvalnica)
- Literatura (Vankuverski stil, pet autocitata)

### POSEBNA STRANICA

- Naslov rada na engleskom
- Puna imena i prezimena autora
- Zvaničan naziv ustanova na engleskom, mesto, država

### POSEBNA STRANICA

Summary (100-250 words)

*Original article:*

- Introduction
- Objective
- Methods
- Results
- Conclusion
- Keywords (3-6)

*Case report:*

- Introduction
- Case outline
- Conclusion
- Keywords (3-6)

Articles for other columns:

- nema segmenata

### PRILOZI

Tabele (Word):

- Tabela 1. (srpski)
- Table 1. (English)

Grafikoni (Excel, link u Word):

- Grafikon 1. (srpski)
- Graph 1. (English)

Slike (original, skenirano)

- Slika 1. (srpski)
- Figure 1 (English)

Sheme (CorelDraw ili Adobe Illustrator)

- Shema 1. (srpski)
- Scheme 1. (English)

### OSTALO

- skraćenice u latinici podvući
- decimalni brojevi u srpskom tekstu sa zarezom, u engleskom i priložima sa tačkom
- jedinice SI

**Opšta uputstva.** Tekst rada kucati u programu za obradu teksta *Word*, latinicom (*Serbian Latin* kodni raspored), sa dvostrukim proredom, isključivo fontom *Times New Roman* i veličinom slova 12 tačaka (12 pt). Sve margine podesiti na 25 mm, veličinu stranice na format A4, a tekst kucati s levim poravnanjem i uvlačenjem svakog pasusa za 10 mm, bez deljenja reči (hifenacije). Ne koristiti tabulatore i uzastopne prazne karaktere (spejsove) radi poravnanja teksta, već alatke za kontrolu poravnanja na lenjiru i *Toolbars*. Posle svakog znaka interpunkcije staviti samo jedan prazan karakter. Ako se u tekstu koriste specijalni znaci (simboli), koristiti font *Symbol*. Podaci o korišćenoj literaturi u tekstu označavaju se arapskim brojevima u uglastim zagradama - npr. [1, 2], i to onim redosledom kojim se pojavljuju u tekstu. Stranice numerisati redom u okviru donje margine, počev od naslovne strane.

Koristiti kratke i jasne rečenice. Prevod pojmova iz strane literature treba da bude u duhu srpskog jezika. Sve strane reči ili sintagme za koje postoji odgovarajuće ime u našem jeziku zameniti tim nazivom. Za nazive lekova koristiti isključivo generička imena. Uređaji (aparati) se označavaju fabričkim nazivima, a ime i mesto proizvođača treba navesti u oblim zagradama. Ukoliko se u tekstu koriste oznake koje su spoj slova i brojeva, precizno napisati broj koji se javlja kao eksponent ili kao indeks (npr. <sup>99</sup>Tc, IL-6, O<sub>2</sub>, B<sub>12</sub>, CD8).

Ukoliko je rad deo magistarske teze, odnosno doktorske disertacije, ili je urađen u okviru naučnog projekta, to treba posebno naznačiti u napomeni na kraju teksta. Takođe, ukoliko je rad prethodno saopšten na nekom stručnom sastanku, navesti zvaničan naziv skupa, mesto i vreme održavanja.

Rukopis rada dostaviti odštampan jednostrano na beloj hartiji formata A4 u tri primerka. S obzirom na to da se rad kuca latinicom, a članak u časopisu štampa ćirilicom, važno je da se u jednom primerku rukopisa koji se predaje za štampu crvenom olovkom podvuku reči (frazе, nazivi, skraćenice itd.) koje će ostati u latinici (npr. jedinice mera, nazivi lekova, hemijske formule, skraćenice koje potiču od stranih izraza i slično).

**Klinička istraživanja.** Klinička istraživanja se definišu kao istraživanja koja se odnose na ispitanike obuhvaćene jednom zdravstvenom intervencijom ili više njih, radi ispitivanja uticaja na zdravstveni ishod. Registarski broj istraživanja treba da se navede u poslednjem redu Kratkog sadržaja.

**Etička saglasnost.** Rukopisi o humanim medicinskim istraživanjima ili istorijama bolesti pacijenata treba da sadrže izjavu u vidu pisanog pristanka ispitivanih osoba u skladu s Helsinškom deklaracijom, odobrenje lokalnog etičkog odbora da se istraživanje može izvesti i da je ono u skladu s pravnim standardima. Eksperimentalna istraživanja na humanom materijalu i ispitivanja vršena na životinjama treba da sadrže izjavu etičkog odbora institucije i treba da su u saglasnosti s lokalnim pravnim standardima.

**Izjava o sukobu interesa.** Uz rukopis se prilaže izjava svih autora kojom se izjašnjavaju o svakom mogućem interesu ili izjava da nemaju sukob interesa. Za dodatne informacije o različitim vrstama sukoba interesa videti na internet stranici Svetskog udruženja urednika medicinskih časopisa (*World Association of Medical Editors - WAME*; <http://www.wame.org>) pod "Politika izjave o sukobu interesa".

**Autorstvo.** Sve osobe koje su navedene kao autori rada treba da se kvalifikuju za autorstvo. Svaki autor treba da je učestvovao dovoljno u radu na rukopisu kako bi mogao da preuzme odgovornost za celokupan tekst i rezultate iznesene u radu. Autorstvo se zasniva samo na: bitnom doprinosu koncepciji rada, dobijanju rezultata ili analizi i tumačenju rezultata; planiranju rukopisa ili njegovoj kritičkoj reviziji od znatnog intelektualnog značaja; u završnom doterivanju verzije rukopisa koji se priprema za štampanje.

Autori treba da prilože opis doprinosa u rukopisu za svakog koautora pojedinačno. Finansiranje, sakupljanje podataka ili generalno nadgledanje istraživačke grupe sami po sebi ne mogu opravdati autorstvo. Svi drugi koji su doprineli izradi rada, a koji nisu autori rukopisa, trebalo bi da budu navedeni u zahvalnici s opisom njihovog rada, naravno, uz pisani pristanak.

**Naslovna strana.** Na posebnoj, prvoj stranici rukopisa treba navesti sledeće: naslov rada bez skraćenica; puna imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima; zvaničan naziv ustanova u kojima autori rade, mesto i državu (redosledom koji odgovara indeksiranim brojevima autora); na dnu stranice navesti

ime i prezime, adresu za kontakt, broj telefona, faksa i *e-mail* adresu autora zaduženog za korespondenciju.

**Kratak sadržaj.** Uz originalni rad, saopštenje, pregled literature, prikaz bolesnika, rad iz istorije medicine, rad za rubriku "Jezik medicine" i rad za praksu, na posebnoj stranici treba priložiti kratak sadržaj rada obima 100-250 reči. Za originale radove kratak sadržaj treba da ima sledeću strukturu: Uvod, Cilj rada, Metode rada, Rezultati, Zaključak; svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči. Navesti najvažnije rezultate (numeričke vrednosti) statističke analize i nivo značajnosti. Za prikaze bolesnika kratak sadržaj treba da ima sledeće: Uvod, Prikaz bolesnika, Zaključak; segmente takođe pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči. Za ostale tipove radova kratak sadržaj nema posebnu strukturu.

**Ključne reči.** U Ključnim rečima ne treba da se ponavljaju reči iz naslova, a treba da budu relevantne ili opisne. Ispod kratkog sadržaja navesti ključne reči (od tri do šest). U izboru ključnih reči koristiti *Medical Subject Headings - MeSH* (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>).

**Prevod na engleski jezik.** Na posebnoj stranici priložiti naslov rada na engleskom jeziku, puna imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima, zvaničan naziv ustanova na engleskom jeziku, mesto i državu. Na sledećoj posebnoj stranici priložiti sažetak na engleskom jeziku (*Summary*) sa ključnim rečima (*Keywords*), i to za radove u kojima je obavezan kratak sadržaj na srpskom jeziku, koji treba da ima 100-250 reči. Za originalne radove (*Original articles*) sažetak na engleskom treba da ima sledeću strukturu: *Introduction, Objective, Methods, Results, Conclusion*; svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči. Za prikaze bolesnika (*Case reports*) sažetak na engleskom treba da sadrži sledeće: *Introduction, Case outline, Conclusion*; segmente takođe pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči. Prevesti nazive tabela, grafikona, slika, shema, celokupni srpski tekst u njima i legendu.

Treba se pridržavati jezičkog standarda *British English*. Radovi koji se u celini dostave na engleskom jeziku imaju prioritet u objavljivanju.

**Struktura rada.** Svi podnaslovi se pišu velikim slovima i boldovano. Originalni rad treba da ima sledeće podnaslove: Uvod, Cilj rada, Metode rada, Rezultati, Diskusija, Zaključak, Literatura. Pregled literature čine: Uvod, odgovarajući podnaslovi, Zaključak, Literatura. Autor preglednog rada mora da navede bar pet autocitata (reference u kojima je bio prvi autor ili koautor rada) radova publikovanih u časopisima sa recenzijom. Koautori, ukoliko ih ima, moraju da navedu bar jedan autocitat radova takođe publikovanih u časopisima sa recenzijom. Prikaz bolesnika čine: Uvod, Prikaz bolesnika, Diskusija, Literatura. Ne treba koristiti imena bolesnika ili inicijale, brojeve istorije bolesti, naročito u ilustracijama. Prikazi bolesnika ne smeju imati više od sedam autora.

**Skraćenice.** Koristiti samo kada je neophodno, i to za veoma dugačke nazive hemijskih jedinjenja, odnosno nazive koji su kao skraćenice već prepoznatljivi (standardne skraćenice, kao npr. DNK, sida, HIV, ATP). Za svaku skraćenicu pun termin treba navesti pri prvom navođenju u tekstu, sem ako nije standardna jedinica mere. Ne koristiti skraćenice u naslovu. Izbegavati korišćenje skraćenica u kratkom sadržaju, ali ako su neophodne, svaku skraćenicu ponovo objasniti pri prvom navođenju u tekstu.

**Decimalni brojevi.** U tekstu rada na srpskom decimalne brojeve pisati sa zarezom, a u tekstu na engleskom, u tabelama, na grafikonima i drugim priložima, budući da se i u njima navodi i prevod na engleskom jeziku, decimalne brojeve pisati sa tačkom (npr. u tekstu će biti 12,5±3,8, a u tabeli 12.5±3.8). Kad god je to moguće, broj zaokružiti na jednu decimalu.

**Jedinice mera.** Dužinu, visinu, težinu i zapreminu izražavati u metričkim jedinicama (metar - *m*, kilogram - *kg*, litar - *l*) ili njihovim delovima. Temperaturu izražavati u stepenima Celzijusa ( $^{\circ}C$ ), količinu supstance u molima (*mol*), a pritisak krvi u milimetrima živinog stuba (*mm Hg*). Sve rezultate hematoloških, kliničkih i biohemijskih merenja navoditi u metričkom sistemu prema Međunarodnom sistemu jedinica (*SI*).

**Obim rukopisa.** Celokupni rukopis rada - koji čine naslovna strana, kratak sadržaj, tekst rada, spisak literature, svi prilozi, odnosno potpisi za njih i legenda (tabele, slike, grafikoni, sheme, crteži), naslovna

strana i sažetak na engleskom jeziku - mora iznositi za originalni rad, saopštenje, rad iz istorije medicine i pregled literature do 5.000 reči, a za prikaz bolesnika, rad za praksu, edukativni članak i rad za "Jezik medicine" do 3.000 reči; radovi za ostale rubrike moraju imati do 1.500 reči.

Provera broja reči u dokumentu može se izvršiti u programu *Word* kroz podmeni *Tools-Word Count* ili *File-Properties-Statistics*.

**Tabele.** Svaka tabela treba da bude sama po sebi jasno razumljiva. Naslov treba otkucati iznad tabele, a objašnjenja ispod nje. Tabele se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa nazivom na srpskom i engleskom jeziku (*Table*). Tabele raditi isključivo u programu *Word*, kroz meni *Table-Insert-Table*, uz definisanje tačnog broja kolona i redova koji će činiti mrežu tabele. Desnim klikom na mišu - pomoću opcija *Merge Cells* i *Split Cells* - spojati, odnosno deliti ćelije. U jednu tabelu, u okviru iste ćelije, uneti i tekst na srpskom i tekst na engleskom jeziku - nikako ne praviti dve tabele sa dva jezika! Kucati fontom *Times New Roman*, veličinom slova *12 pt*, sa jednostrukim proredom i bez uvlačenja teksta. Korišćene skraćenice u tabeli treba objasniti u legendi ispod tabele na srpskom i engleskom jeziku. Svaku tabelu odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada (ukupno tri primerka tabele za rad koji se predaje).

**Slike.** Slike se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa nazivom na srpskom i engleskom jeziku (*Figure*). Za svaku sliku dostaviti tri primerka ili tri seta u odvojenim kovertama. Primaju se isključivo originalne fotografije (crno-bele ili u boji), na sjajnom (glatkom, a ne mat) papiru, po mogućstvu formata *9×13 cm* ili *10×15 cm*. Na poleđini svake slike staviti nalepnicu sa rednim brojem slike i strelicom koja označava gornji deo slike. Voditi računa da se fotografije ne oštete na bilo koji način. Slike snimljene digitalnim fotoaparatom dostaviti na *CD* i odštampane na papiru, vodeći računa o kvalitetu (oštrini) i veličini digitalnog zapisa. Rezolucija treba da bude *300dpi*, format slike *10×15 cm*, a format zapisa *.JPG* ili *.TIFF*. Ukoliko autori nisu u mogućnosti da dostave originalne fotografije, treba ih skenirati kao *Grayscale* rezoluciji *300 dpi* i u originalnoj veličini i snimiti na *CD*.

Slike se mogu objaviti u boji, ali dodatne troškove štampe snosi autor.

**Grafikoni.** Grafikoni treba da budu urađeni i dostavljeni u programu *Excel*, da bi se videle prateće vrednosti raspoređene po ćelijama. Iste grafikone linkovati i u *Word*-ov dokument, gde se grafikoni označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa nazivom na srpskom i engleskom jeziku (*Graph*). Svi podaci na grafikonu kucaju se u fontu *Times New Roman*, na srpskom i engleskom jeziku. Korišćene skraćenice na grafikonu treba objasniti u legendi ispod grafikona na srpskom i engleskom jeziku. Svaki grafikon odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada (ukupno tri primerka za rad koji se predaje).

**Sheme (crteži).** Sheme raditi u programu *Corel Draw* ili *Adobe Illustrator* (programi za rad sa vektorima, krivama). Svi podaci na shemi kucaju se u fontu *Times New Roman*, na srpskom i engleskom jeziku (*Scheme, Drawing*), veličina slova *10 pt*. Korišćene skraćenice na shemi treba objasniti u legendi ispod sheme na srpskom i engleskom jeziku. Svaku shemu odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada (ukupno tri primerka za rad koji se predaje).

**Zahvalnica.** Navesti sve one koji su doprineli stvaranju rada a ne ispunjavaju merila za autorstvo, kao što su osobe koje obezbeđuju tehničku pomoć, pomoć u pisanju rada ili rukovode odeljenjem koje obezbeđuje opštu podršku. Finansijska i materijalna pomoć, u obliku sponzorstva, stipendija, poklona, opreme, lekova i drugo, treba takođe da bude navedena.

**Literatura.** Spisak referenci je odgovornost autora. Citirani članci treba da budu lako pristupačni čitaocima časopisa. Reference numerisati rednim arapskim brojevima prema redosledu navođenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30, osim u pregledu literature, u kojem je dozvoljeno da ih bude do 50. Broj citiranih originalnih radova mora biti najmanje 80% od ukupnog broja referenci, odnosno broj citiranih knjiga, poglavlja u knjigama i preglednih članaka manji od 20%. Ukoliko se domaće monografske publikacije i članci mogu uvrstiti u reference, autori su dužni da ih citiraju. Većina citiranih naučnih članaka ne treba da bude starija od pet godina. Izbegavati korišćenje apstrakta kao reference, a apstrakte



starije od dve godine ne citirati. Reference članaka koji su prihvaćeni za štampu treba označiti kao "u štampi" (*in press*) i priložiti dokaz o prihvatanju rada.

Reference se citiraju prema Vankuverskom stilu (uniformisanim zahtevima za rukopise koji se predaju biomedicinskim časopisima), koji je uspostavio Međunarodni komitet urednika medicinskih časopisa (<http://www.icmje.org>), čiji format koriste *U.S. National Library of Medicine* i baze naučnih publikacija. Primere navođenja publikacija (članaka, knjiga i drugih monografija, elektronskog, neobjavljenog i drugog objavljenog materijala) možete pronaći na internet-stranici [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Prilikom navođenja literature veoma je važno pridržavati se pomenutog standarda, jer je to jedan od tri najbitinija faktora za indeksiranje prilikom klasifikacije naučnih časopisa. Pravilnim navođenjem literature *Praxis medica* bi dobio na kvalitetu i bolje bi se kotirao na listi svetskih naučnih časopisa.

**Propratno pismo.** Uz rukopis obavezno priložiti:

- Odobrenje etičkog komiteta ustanove u kojoj je zapošljen autor rada,
- Odobrenje uprave ustanove u kojoj je zapošljen autor,
- Svojeručni potpisi autora i koautora, i izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu, te izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi autori koji ispunjavaju merila autorstva. Takođe je potrebno dostaviti kopije svih dozvola za: reprodukovanje prethodno objavljenog materijala, upotrebu ilustracija i objavljivanje informacija o poznatim ljudima ili imenovanje ljudi koji su doprineli izradi rada.

**Napomena.** Rad koji ne ispunjava uslove ovog uputstva ne može biti upućen na recenziju i biće vraćen autorima da ga dopune i isprave. Pridržavanjem uputstva za pisanje rada za *Praxis medica* znatno će se skratiti vreme celokupnog procesa do objavljivanja rada u časopisu, što će pozitivno uticati na kvalitet i redovnost izlaženja svezaka.

E-mail: [praxismedica@med.pr.ac.rs](mailto:praxismedica@med.pr.ac.rs)

Internet adresa: <http://med.pr.ac.rs>





FOTO: JOSEPH BABINSKI PRIDRŽAVA "HISTERIČNU" BOLESNICU, TOKOM DEMONSTRACIJE JEAN-MARTIN CHARCOT, 1887.

