

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 4
YEAR 2014
YUISSN
0350-8773
UDC 61



45 година



1969

2014



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

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 Milutin Nenadović, 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**

- OBIM DIFUZNOG OŠTEĆENJA NEURONSKIH I NENEURONSKIH STRUKTURA U KORELACIJI SA KOGNITIVNOM DISFUNKCIJOM** / Grbić S., Nenadović M., Grbić I., Marjanović J., Nenadović N., Vićentić S., Stašević I., Jovičić S., Bogojević G. 1-5
- PREDIKTORI POBOLJŠANJA KVALITETA ŽIVOTA ŠEST MESECI NAKON HIRURŠKE REVASKULARIZACIJE MIOKARDA** / Perić V., Sovtić S., Perić D., Rašić D., Marčetić Z., Milinić S., Pajović S., Nikolić G., Krdžić B., Dorđević B., Petković Z., Mihajlović Z., Popović M., Smilić Lj., Borzanović M. 7-12

STRUČNI RADOVI

- LASEROTERAPIJA BOLA KOD AKUTNOG CERVICALNOG SINDROMA** / Minić S., Ivković S. 13-19
- LOŠE ŽIVOTNE NAVIKE - FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK OSTEOPOROZE** / Petković Z., Mirković J., Novaković T., Milinić S., Smiljić Lj., Nestorović V., Trajković R., Fajertag M., Kostić-Inić B. 21-25
- KLINIČKI, DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI ASPEKT PLUĆNE EMBOLIJA** / Mitić J., Mihailović B., Smilic Lj., Marčetić Z., Lazić S., Biševac B., Janković J., Stalević Lj., Odalović B., Smilić T. 27-32
- ELEKTROMEHANIČKA FUNKCIJA LEVE PRETKOMORE KOD BOLESNIKA SA RAZLIČITIM STEPENIMA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE** / Đikić D., Perić V., Simić D., Petrović I., Trajković G., Janković N. 33-37
- ANALIZA PRISUSTVA FAKTORA RIZIKA KOD GOJAZNIH PACIJENATA SA KORONARNOM BOLEŠĆU, SA I BEZ DIJABETES MELITUSA TIP DVA** / Vasić D., Ivanović B., Novaković T., Nikolić G., Orbović B., Anđelković K., Karadžić V. 39-45
- UTICAJ UDRUŽENIH PSIHOZOMATSKIH FAKTORA NA KLINIČKU SLIKU ACNE VULGARIS** / Dejanović L., Relić M. 47-52
- HRONIČNI LARINGITIS KAO POSLEDICA GASTROEZOFAGUSNE REFLUKSNE BOLESTI** / Trajković R., Trajković B., Todorović D., Đokić N., Inić Kostić B. 53-58
- ZNAČAJ PERIACINUSNIH PUKOTINA KAO POMOĆNOG KRITERIJUMA U DIJAGNOZI ADENOKARCINOMA PROSTATE GLEASON SCORE-A 7 (3+4) I GLEASON SCORE-A 7 (4+3) I NJIHOV ODNOS PREMA PARAMETRIMA OD PREDIKTIVNOG ZNAČAJA** / Mijović M., Vukićević D., Đerković B., Nedeljković V., Vitković L. 59-69
- PATOFIZIOLOGIJA TWIN TO TWIN TRANSFUZION SINDROMA** / Šulović N., Marjanović S., Šulović Lj. 71-77

REVIJALNI RADOVI

- ENDOTELINI KAO MEDIJATORI U MODULACIJI SRČANIH PERFORMANSI** / Smiljić S., Radović D., Nestorović V., Milanović Z., Biševac B. 79-84

PRIKAZI SLUČAJA

- MIKSOFIBROLIPOZARKOM I KARAKTERISTIKE TUMORA** / Nikolić Živanović M., Grbić R. 85-87

**ENGLISH****CASE REPORTS**

- MALIGNANT OTITIS EXTERNA - VARIABILITY OF CLINICAL COURSE AND DIFFICULTIES OF DIAGNOSTICS** / Janičijević M. 89-92

ORIGINAL ARTICLES

- ANTIMICROBIAL ACTIVITY AND HPLC ANALYSIS OF DAPHNE
BLAGAYANA L. (THYMELAECEAE) EXTRACTS / Sovrtić M., Vasiljević P., Jušković M.,
Mašković P., Manojlović N. 1. 93-97
- VALUE OF ISCHEMIA MODIFIED ALBUMIN (IMA) FOR DIAGNOSIS OF ACUTE CORONARY SYNDROME
(ACS) IN PATIENTS WITH ACUTE CHEST PAIN / Dragojević I., Kisić B., Mirić M., Puhalo Sladoje D. 99-104

DODACI

- 45 GODINA POSTOJANJA I RADA MEDICINSKOG FAKULTETA PRIŠTINA..... 105-106
- 40 GODINA POSTOJANJA I RADA KATEDRE ZA HIRURGIJU MEDICINSKOG FAKULTETA PRIŠTINA..... 107-108

OBIM DIFUZNOG OŠTEĆENJA NEURONSKIH I NENEURONSKIH STRUKTURA U KORELACIJI SA KOGNITIVNOM DISFUNKCIJOM

AUTORI

Grbić S.¹, Nenadović M.², Grbić I.³, Marjanović J.¹, Nenadović N.⁴, Vićentić S.⁵, Stašević I.³, Jovičić S.³, Bogojević G.⁶

¹ Zdravstveni centar Kosovska Mitrovica, Kosovska Mitrovica, Srbija

² Medicinski Fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

³ Klinika za psihijatrijske bolesti „Dr Laza Lazarević“, Beograd, Srbija

⁴ Klinika za psihijatriju „Vojno-medicinska akademija“, Beograd, Srbija

⁵ Opšta bolnica Šabac, Odeljenje za psihijatriju, Šabac, Srbija

⁶ Specijalna zatvorska bolnica, Beograd

KORESPONDENT

SONJA GRBIĆ

Zdravstveni centar Kosovska Mitrovica, Kosovska Mitrovica, Srbija

✉ spasicdrsonja@gmail.com

SAŽETAK

Postavka našeg istraživačkog problema zasniva se na dokazivanju korelacije difuznog oštećenja neuronskih i neneuronskih supkortikalnih struktura oslabljenom vaskularizacijom u dužem premorbidnom periodu sa kliničkom manifestacijom kognitivne disfunkcionalnosti. Glavni cilj našeg istraživanja je vizualizacionim metodama (CT i MRI) dokazivanje atrofije supkortikalnih moždanih struktura i povezavanje sa kognitivnom disfunkcionalnošću po obimu do dementne mnestičke deteioracije. Istraživanje je sprovedeno u dve istraživane grupe bolesnika na bolničkom lečenju, A i B, koje su istovremeno sebi i kontrola. Obe grupe činilo je po 40 bolesnika oba pola životne dobi od 50 do 70 godina. Rezultati našeg istraživanja su potvrdili da je kognitivno funkcionisanje oštećenje kod svih bolesnika sa utvrđenom supkortikalnom moždanom ishemijom i redukcijom neuronskih i neneuronskih supkortikalnih struktura dijagnostikovanih vizualizacionim imidžing dijagnostičkim metodama. Disfunkcija kognicije po težini je recipročna psihometrijski potvrđenom obimu supkortikalna atrofije, tj. redukcije moždanih struktura.

Ključne reči: Kognitivna disfunkcija, supkortikalne strukture, neuronska redukcija, supkortikalna demencija

UVOD

Neponovljivost i savršenstvo psihičkog, kao ni približno postojanje analognog postignuća biosveta, definiše funkciju integralnog ljudskog mozga. Svaka lezija neuronske i neneuronske moždane strukture makro- ili mikroobima, kao i „lezija“ molekularnog nivoa ćelijskog metabolizma u mozgu, sa današnjih saznanjih mogućnosti pretpostavlja narušavanje skladnog mentalnog funkcionisanja.

Mozak, ljudski neuron, generator je čovekovog kognitivnog i s razlogom područje najvećeg naučnog interesovanja i istraživanja savremene medicine, posebno neuronauka, koje u pravom smislu objedinjuje i reprezentuje psihijatrija [1,2]. Psihijatrija je danas ne samo klinička disciplina već i istraživačka oblast u kontekstu neuronauka [2]. Savremena psihijatrija podrazumeva ovlađavanje kliničko-istraživačko dinamičke interakcije ljudske ličnosti, izučavanje i bolje razumevanje funkcije mozga kao organa, te istraživačko objašnjenje do nivoa ćelijskog - neuronskog funkcionisanja [3,4].

Difuzno i trajno oštećenje moždanih struktura (danas se iskazuje gubitkom kvantuma neurona) ima za posledicu poremećaj skladnog mentalnog funkcionisanja

a posebno kognitivnu disfunkcionalnost [3]. Difuzno i trajno smanjenje broja neurona naročito u supkortikalnim strukturama velikog mozga klinički je praćeno karakterističnim padom intelektualnih kapaciteta i sposobnosti u poređenju sa ranijim nivoom [5]. Povezanost difuznog oštećenja supkortikalne moždane mase sa kognitivnom deteioracijom dokazuje se vizuelizacionim imidžing dijagnostičkim metodama (CT, MR, PET) uz patohistološku verifikaciju post mortem. Poremećaj cirkulacije u supkortikalnoj masi mozga najčešće je posledica ishemije izazvane infarktom krvnog suda (tromboze ili embolije).

Broj neurona se tokom života smanjuje a ne povećava, te govorimo o normalnom procesu starenja. Danas je termin normalno starenje mozga relativan jer razlika između propadanja - gubitka neurona zbog „normalne starosti“ nije velika u odnosu na gubitak neurona zbog bolesti, trauma, oštećenja funkcije itd. Generalno uzev, starenje neurona predstavlja ne samo smanjenje njihovog broja već i smanjenje funkcionalnih kapaciteta [6,7]. Starenje je zato praćeno smanjenjem brzine reagovanja i globalnim smanjenjem verbalne i neverbalne inteligencije, a posledica je smanjenog protoka krvi kroz mozak - supkorteks [8]. Posle 60. godine CBF (Cerebral Blood Flow) u supkorteksu je bitno redukovan i to je normalna

pojava, a u korelaciji je sa smanjenim volumenom mozga - značajnim gubitkom neuronskog kvantuma [9,10].

CILJ RADA

Cilj našeg istraživanja je vizualizacionim metodama (CT i MRI) dokazivanje atrofije supkortikalnih moždanih struktura i povezavanje sa kognitivnom disfunkcionalnošću po obimu do dementne mnestičke deteoriracije.

MATERIJAL I METODE

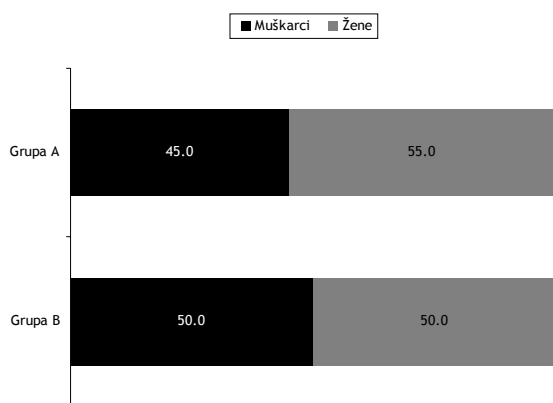
Formirane su dve ispitivane grupe, koje su bile jedna drugoj kontrola. Svi ispitanici su bili na bolničkom lečenju. Istraživanu grupu A činilo je 40 bolesnika koji boluju od demencije i imaju neurološki deficit, odnosno lateralizaciju kao posledicu moždane ishemije (infarkta mozga), lečenih u Institutu za neurologiju Kliničkog centra Srbije, a istraživanu grupu B činilo je 40 bolesnika koji boluju od demencije bez motorne lateralizacije, odnosno neurološkog deficita, lečenih u Bolnici za cerebrovaskularne bolesti „Sveti Sava“ u Beogradu. Obe istraživane grupe obuhvatale su bolesnike u životnoj dobi od 50 do 70 godina, oba pola.

Podaci su statistički obrađeni metodama deskriptivne statistike, i to: mere centralne tendencije (aritmetička sredina), mere varijabiliteta (standardna devijacija, standardna greška), određivanje relativnih brojeva, grupisanje i tabeliranje podataka. Za testiranje razlike, korišćen je za kategoričke varijable χ^2 -test egzaktno verovatnoće nulte hipoteze, a za kontinuirane varijable T-test. U nekim slučajevima zbog numeričkih ograničenja (rasipanja uzorka) nije bilo moguće uraditi navedene testove. Ispitanici obe grupe su potpisali saglasnost da se uključe u naše istraživanje ili je to u nekom slučaju opravdano učinio bliži član bolesnikove porodice. Dobijena je i saglasnost etičkog odbora Specijalne bolnice za cerebrovaskularne bolesti „Sveti Sava“ u Beogradu i Instituta za neurologiju Kliničkog centra Srbije (ustanove u kojima je sprovedeno istraživanje).

REZULTATI

Analizu dobijenih rezultata istraživanja otpočeli smo od demografskih i socio podataka istraživanih grupa ispitanika, a istovremeno i komparativnih grupa A i grupa B.

Grafikon 1. Distribucija ispitanika prema polu (%)



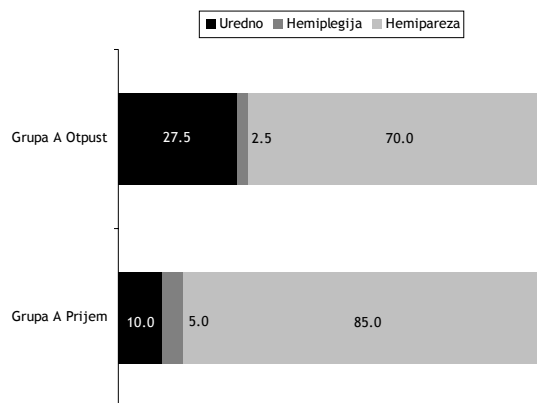
($\chi^2=0.201$, $df=1$, $p=0.654$)

Grafikon 1 prikazuje distribuciju bolesnika istraživanih grupa A i B prema polu. U grupi A je nešto manje muškaraca (18, tj. 45%), nego žena (22, tj. 55%), dok su u grupi B u istim procentima zastupljena oba pola (po 20, tj. 50%), te ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti pola između ispitivanih grupa.

Ispitanicima grupe A i grupe B urađen je CT i MR endokranijuma. Svi su imali supkortikalnu redukciju moždane mase. Grupa A je imala i neurološki deficit većeg obima na prijemu a poboljšana pri otpustu, što je prikazano na Grafikonu 2.

Od pacijenata grupe A pri prijemu na bolničko lečenje 36 je imalo lateralizaciju, od kojih dvoje hemiplegiju. Dakle, 4 ispitanika grupe A bilo je bez lateralizacije, tj. motornog deficita. Pri otpustu sa klinike 28 ispitanika grupe A imalo je lateralizaciju, od kojih je jedan imao hemiplegiju. Svi pacijenti ispitivane grupe B su bez neurološkog deficita i pri prijemu na lečenje, i pri otpustu sa klinike (Grafikon 2).

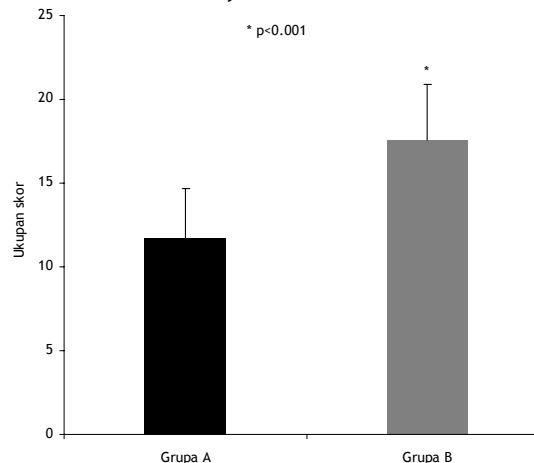
Grafikon 2. Lateralizacija (%)



Kognitivna disfunkcionalnost, a posebno mnestička deteoriracija ispitanika obe istraživane grupe je dokazana MMSE (Mini-Mental State Examination) testom i primenom skora Hačinskog

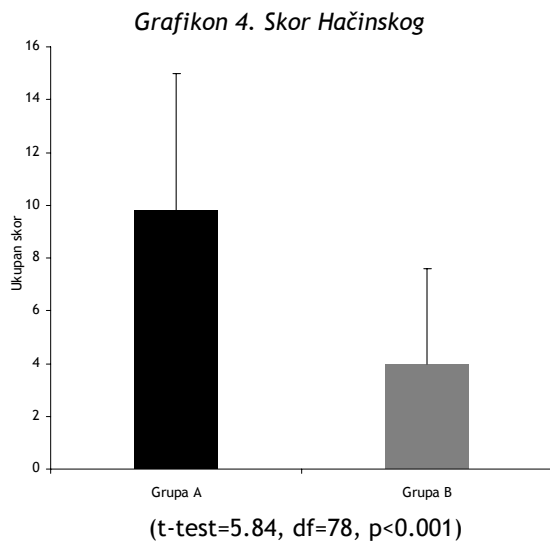
Prosečna vrednost ukupnog skora MMSE (Mini-Mental State Examination) ispitanika grupe A iznosi $11,75 \pm 2,92$, a prosečna vrednost ukupnog skora MMSE ispitanika grupe B iznosi $17,55 \pm 3,35$. Postoji statistički značajna razlika u prosečnoj vrednosti ukupnog skora MMSE između ispitivanih grupa A i B (Grafikon 3).

Grafikon 3. MMSE



(t -test= -8.26 , $df=78$, $p<0.001$)

Prosečna vrednost ukupnog skora Hačinskog kod ispitanika grupe A iznosi $9,8 \pm 5,17$, a grupe B $3,98 \pm 3,61$. Postoji statistički značajna razlika u prosečnoj vrednosti ukupnog skora Hačinskog između ispitivanih grupa (Grafikon 4).



DISKUSIJA

Procenjuje se da danas u svetu ima preko 30 miliona dementnih, a njihov broj se sve više uvećava sa starenjem svetske populacije. Nagli porast broja obolelih očekuje se sa starenjem svetske populacije, naročito u mnogoljudnim zemljama sa danas pretežno mladom populacijom. Demencija je sindrom (skup simptoma i znakova) koji se sastoji od kognitivnog propadanja i izmena ponašanja koji remete svakodnevnu aktivnost osobe, a koji je izazvan prvenstveno moždanim oboljenjima [10,11]. Sa godinama života, naročito posle šezdesete, prevalencija dramatično raste, znatno više nego kod moždanog udara ili Parkinsonove bolesti. Izdaci za demencije su ogromni i troškovi u svetu su na nivou prihoda jedne srednje razvijene zemlje.

Kognicija, kao jedna od tri dimenzije psihičkog, shematizovani je pokušaj lakšeg razumevanja čovekovog psihičkog u evropskoj tradiciji psihijatrijskog i psihološkog, u suštini posve deskriptivnog, mogućeg razumevanja normalnog (fiziološkog) i poremećenog (psihopatološkog) mentalnog funkcionisanja [6,12]. Istraživačko interesovanje smo u ovoj studiji ograničili na poremećaje kognicije bolesnika sa supkortikalnom redukcijom verifikovanom kompjuterizovanom tomografijom (CT) ili pomoću MR endokranijuma, kao egzaktnim dijagnostičkim metodima [13]. Kognitivne poremećaje u skladu sa CT i MR verifikacijom kortikalnog, a posebno supkortikalnog, reduktivnog procesa pratili su i mnogo puta potvrdili brojni istraživači poslednjih oko dve decenije [14,15]. Poznata su ovakva istraživanja i na eksperimentalnim modelima [16]. Takođe su brojni i radovi iz oblasti posledičnih poremećaja kognicije, po obimu i u pojedinim saznavnim funkcijama (pažnja, memorija, učenje itd.) bolesnika posle infarkta mozga [17]. Poslednje decenije značajni su radovi i izučavanja kognitivnih poremećaja bolesnika sa multiinfarktnom demencijom (MID) i Alchajmerovom demencijom [18,19].

Postavka našeg istraživačkog problema zasniva se na dokazivanju korelacije difuznog oštećenja neuronskih i neneuronskih supkortikalnih struktura oslabljenom vaskularizacijom u dužem premorbidnom periodu sa kliničkom manifestacijom kognitivne disfunkcionalnosti, tj. već razvijenom kliničkom slikom demencije [20,21]. Zbog toga smo se odlučili da poremećaj kognicije verifikujemo psihometrijskim testovima standardizovanim i prihvaćenim kao instrumentima za detekciju mentalnih poremećaja prouzrokovanih organicitetom.

Primenom MMSE (Mini-Mental State Examination) očekivano smo dobili značajno različite rezultate između ispitivanih grupa jer je oštećenje orijentacije i snalaženja očekivano veće kod bolesnika sa razvijenom slikom demencije ako je ona praćena neurološkim deficitom kao sigurnim dokazom opsežne lezije moždane mase.

Primena skora Hačinskog kao tipičnog za procenu razvijenog dementnog stanja opravdana je za realizaciju ciljeva našeg istraživanja. Dobijeni rezultati kao prosečne vrednosti ukupnog skora Hačinskog veći su kod ispitanika grupe A dva i po puta od prosečnih vrednosti kod ispitanika grupe B. Demencija i kognitivna disfunkcionalnost posmatrana kroz izraženost oštećenja očekivano korelira sa verifikovanom redukcijom neuronske i neuronske moždane mase.

Brojnim istraživanjima u svetu do danas je dokazano da lezija mozga implicuje, nezavisno od uzroka, poremećaj kognicije, a disfunkciju po kvalitetu i obimu odlikuje ishemijska lezija. Dakle, i oštećenje i težina detoriracije kognicije nisu specifična u značajnoj meri za dementni klinički status udružen sa neurološkim deficitom ili bez njega [22,23].

ZAKLJUČAK

Istraživanjem smo potvrdili očekivano oštećenje kognicije kod ispitanika obe istraživane grupe i verifikovali ga primenom psiholoških i neuropsiholoških testova. Kognitivna disfunkcija je posledica oštećenog i/ili promenjenog neuronskog i neneuronskog metabolizma u supkorteksu izazvanog ishemijom.

Konačno, istraživanjem je potvrđena pretpostavka da supkortikalnu atrofiju kao posledicu ishemije uvek prati disfunkcija kognicije, dokazivana psihometrijskim dijagnostičkim testovima.

LITERATURA

1. Grbić S.: Kognitivne disfunkcije u stanjima supkortikalno komprotivoane cirkulacije [magistarska teza]. Kosovska Mitrovica: Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini; 2013.
2. Očić G, Stefanova E, Pavlović D, Nenadović MM. Neuropsihološki model istraživanja kognitivnih poremećaja izazvanih hroničnim alkoholizmom. *Alkoholizam*, 1994; 28(1-2): 21-5.
3. Nenadović MM. Propedeutika psihijatrije : psihijatrijske dijagnostike i terapije. Bigraf, Beograd, 2004.
4. Nenadović MM. Deterioracija kognicije - korelat biološke neuronske starosti. Jedanaesti kongres psihijatara Jugoslavije: zbornik rezimea, Beograd, 2000; str 61-2.
5. Aleksić A, Nenadović MM, Savić R. Nivo monoamina u likvoru i deterioracija mnestičkih funkcija u bolesnika sa infarkt mozga. *Knjiga sažetaka petog kongresa neurologa Jugoslavije*, Beograd: Udruženje neurologa Jugoslavije, 2000; 233.
6. Stefanova E, Očić G, Pavlović D, Janičijević M, Nenadović MM. "Korsakoff-like" sindrom posle operacije rupturisane aneurizme arteriae communicans anterior. *Alkoholizam*, 1993; 27(3-4): 5-12.
7. Nenadović MM, Mršulja BB. Biohemija likvora u bolesnika sa kognitivnim poremećajima. 95-100, U: *Neurobiologija sa kognitivnim poremećajima*. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, 1993.
8. Petrović M, Nenadović MM, Vasić D, Jovičić S. Neželjena dejstva antipsihotične terapije na kardiovaskularni sistem. *Engrami*, 2011; 33(4): 212-3.
9. Mršulja BB. Neurobiologija prevremenog starenja nervnih ćelija. 13-22, U: *Neurobiologija sa kongitivnaim poremećajima*. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, 1993.
10. Nenadović MM. Kognicija sa neurobioloskog aspekta. 69-77, U: *religija i dusevni zivot coveka*. Zavod za bolesti zavisnosti i Partennon, Štamparija Srpske pravoslavne crkve, Beograd, 1995.
11. Pavlović D. Demencije: klinička dijagnostika. D. Pavlović, Beograd, 2002.
12. Greene DJ, Schlaggar BL. Insights for treatment in Tourette syndrome from fMRI. *Trends Cogn Sci*, 2012; 16(1): 15-6.
13. Panksepp J, Solms M. What is neuropsychanalysis? Clinically relevant studies of the minded brain. *Trends Cogn Sci*, 2012; 16(1): 6-8.
14. Roffman JL, Marci CD, Glick DM, Dougherty DD, Rauch SL. Neuroimaging and the functional neuroanatomy of psychotherapy. *Psychol.med*, 2005; 35(10): 1385-98.
15. Starchina luA, Parfenov VA, Chazova IE, Pustovitova TS, Iakhno NN. Cognitive disturbances in patients with arterial hypertension. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2008; 108(4): 19-23.
16. Kobari M, Meyer JS, Ichijo M, Oravez WT. Leucariosis: correlation of MR and CT findings with blood flow, atrophy, and cognition. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1990; 11(2): 273-81.
17. Dean RL, Bartus RT. Behavioral models of aging in nonhuman primates. *Handbook of Psychopharmacology*, 1988; 20: 325-92.
18. Nishio Y, Ishii K, Kazui H, Hosokai Y, Mori E. Frontal-lobe syndromeand psychosis after damage to the brainstem dopaminergic nuclei. *J Neurol Sci*, 2007; 260(1-2): 271-4.
19. van Harten B, Laman DM, van Duijn H, Knol DL, Stam CJ, Scheltens P, Weinstein HC. The auditory oddball paradigm in patients with vascular cognitive impairment: a prolonged latency of the N2 complex. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2006; 21(5-6): 322-7.
20. Pavlović D. Demencije: neurološki i psihološki vodič. Kaligraf, Beograd, 2008.
21. McCullagh CD, Craig D, McIlroy SP, Passmore AP. Risk factors for dementia. *APT*, 2001; 7: 24-31.
22. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, et al.. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*, 2005; 45: 651-60.
23. Anderson NE, Kiehl KA. The psychopath magnetized: insights from brain imaging. *Trends Cogn Sci*, 2012; 16(1): 52-60.
24. Pavlović D. Neuropsihologija, bihevioralna neurologija i neuropsihijatrija. Orion art, Beograd, 2012.

ENGLISH

THE SIZE OF DIFFUSE DAMAGE OF BOTH NEURONIC AND NON-NEURONIC STRUCTURES CORRELATED WITH COGNITIVE DISFUNCTION

Grbić S.¹, Nenadović M.², Grbić I.³, Marjanović J.¹, Nenadović N.⁴, Vićentić S.⁵, Stašević I.³, Jovičić S.³, Bogojević G.⁶

¹ Health Center, Kosovska Mitrovica

² Medical faculty, University of Pristina, Kosovska Mitrovica

³ Clinic for psychiatric illnesses „Dr Laza Lazarević“, Belgrade

⁴ Psychiatric Clinic „Vojno-medicinska akademija“, Belgrade

⁵ Health center, Sabac

⁶ Special prison hospital, Belgrade

SUMMARY

Postulate of our research issue is based on the argumentation the correlation diffuse damage of neuronal and non neuronal subcortical structures weakened vascularization during the longer premorbid period with the clinical manifestation of cognitive dysfunction. The main aim of our researching is argumentation the atrophy subcortical brain, s structures and connection with cognitive dysfunction by the extent to the demented and brain mnesitic deterioration. Research was carried out in the two researched groups of patients treated in hospital, A and B, that controlled themselves as well. Both groups consisted of 40 patients both sexes aged 50 to 70 years. Results of our research confirmed that cognitive functioning was damaged to all patients with determined subcortical brain, s ischemia and reduction of the neuronal and non neuronal subcortical structures diagnosed by the visualised imaging diagnostic methods. Dysfunction of cognition according to difficulty is the reciprocal psychometric confirmed scope of subcortical atrophy, or the reduction of the brain, s structures.

Keywords: Cognitive dysfunction,subcortical structures,neuronal reduction,subcortical dementia.

PREDIKTORI POBOLJŠANJA KVALITETA ŽIVOTA ŠEST MESECI NAKON HIRURŠKE REVASKULARIZACIJE MIOKARDA

AUTORI

Perić V.¹, Sovtić S.¹, Perić D.², Rašić D.¹, Marčetić Z.¹, Milinić S.¹, Pajović S.¹,
Nikolić G.¹, Krdžić B.¹, Đorđević B.¹, Petković Z.¹, Mihajlović Z.¹, Popović M.¹,
Smilić Lj.¹, Borzanović M.³

¹ Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet, Interna klinika - Kosovska Mitrovica, Srbija

² Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet, Klinika za stomatologiju - Kosovska Mitrovica, Srbija

³ Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje, Beograd, Srbija

KORESPONDENT

VLADAN PERIĆ

Medicinski fakultet, Interna klinika -
Kosovska Mitrovica, Srbija

✉ pericvladan@yahoo.com

SAŽETAK

Prediktori poboljšanja kvaliteta života nakon hirurške revaskularizacije miokarda su još uvek nepotpuno poznati. Cilj rada je bio da ispita prediktore poboljšanja kvaliteta života šest meseci nakon hirurške revaskularizacije miokarda. Ispitivali smo 208 uzastopnih pacijenata koji su podvrgnuti hirurškoj revaskularizaciji miokarda. Za ispitivanje kvaliteta života korišćen je upitnik Nottingham Health Profile Questionnaire prvi deo. Upitnik se sastoji od 38 pitanja koji su podeljeni u 6 odeljaka: fizička pokretljivost, socijalna izolacija, emocionalne reakcije, energija, bol i san. Upitnik je podeljen svim pacijentima pre i šest meseci nakon operacije. Prosečna starost ispitivanih pacijenata je bila $58,8 \pm 8,2$ godine, 82% su bili muškarci. Poređenje pre i postoperativnih skorova je pokazalo da se poboljšanje nalazi kod 53,76% bolesnika, pogoršanje kod 12,46%, normalan KŽ pre i posle operacije kod 26,70%, dok je KŽ nakon operacije bez promene kod 7,08% bolesnika. Nezavisni prediktori poboljšanja kod pacijenata nakon operacije su bili: odsustvo prethodnog infarkta miokarda u odeljku fizička pokretljivost ($p=0,03$; OR=0,59; CI 0,40-0,92), viša CCS klasa angine u odeljcima fizička pokretljivost ($p=0,006$; OR=2,34; CI 1,46-3,32), energija ($p=0,02$; OR=1,70; CI 1,29-2,64) i bol ($p<0,001$; OR=4,64; CI 2,27-7,31), muški pol u odeljku bol ($p=0,03$; OR=0,45; CI 0,26-0,62) i mlađe starosno doba u odeljku bol ($p=0,01$; OR=0,69; CI 0,41-0,85). Prediktori poboljšanja kvaliteta života šest meseci nakon hirurške revaskularizacije miokarda su viša CCS klasa angine, odsustvo prethodnog infarkta miokarda, muški pol i mlađe starosno doba.

Ključne reči: Kvalitet života, hirurška revaskularizacija miokarda, poboljšanje

UVOD

Operativno lečenje ishemijskog oboljenja srca značajno poboljšava kvalitet života i produžava život. Najčešći operativni zahvat u ovoj indikaciji je aortokoronarno premoščavanje, koje je i pored razvoja i usavršavanja niza drugih operativnih tehnika, ostalo sinonim za hiruršku revaskularizaciju miokarda (HRM).

Kvalitet života (KŽ) je jedinstvena personalna percepcija, način na koji osobe procenjuju sopstveno zdravstveno stanje i nemedicinske aspekte svog života [1,2]. Dobar kvalitet života podrazumeva sposobnost čoveka da normalno svakodnevno funkcioniše i da bude zadovoljan svojim učešćem u dnevnim aktivnostima. Sposobnost da se izvode dnevne aktivnosti uključuje očuvanu fizičku pokretljivost, nezavisnost, dovoljnu količinu energije za dnevne aktivnosti samobriga, socijalne kontakte, emocionalnu stabilnost, odsustvo bola, drugih tegoba i adekvatan san i odmor.

Nije u potpunosti poznato koje preoperativne varijable mogu da budu prediktori poboljšanja kvaliteta

života nakon operacije, a kvalitet života je, pored preživljavanja, važna mera ishoda svake terapijske procedure. Otkrivanje prediktora poboljšanja bi pomoglo u prepoznavanju pacijenata sa većom potencijalnom korišću od hirurške revaskularizacije miokarda.

CILJ RADA

Obzirom da je do sada uglavnom izveštavano o prediktorima pogoršanja kvaliteta života nakon hirurške revaskularizacije miokarda, cilj ovog istraživanja je bio da otkrije preoperativne prediktore poboljšanja kvaliteta života nakon ove intervencije.

MATERIJAL I METODE

Prospektivno je ispitivano 208 bolesnika sa koronarnom bolešću, kod kojih je urađena elektivna hirurška revaskularizacija miokarda na Institutu za kardiovaskularne bolesti Dedinje. Od 243 pacijenata koji

su prvobitno uključeni u studiju isključeni su oni kojima je pored hirurške revaskularizacije miokarda rađena i neka intervencija na valvulama.

Za ispitivanje kvaliteta života korišćen je upitnik Nottingham health profile questionnaire prvi deo (NHP 1) koji su osmislili Hunt SM. i saradnici [3]. NHP upitnik je generička skala i njegova namena nije da bude mera bolesti, već indikator limitatora zdravlja. NHP upitnik omogućava poređenje pre i postoperativnog stanja kod bolesnika različitih kultura i populacija [4]. Originalno je napisan na engleskom, a bio je podvrgnut rigoroznom prevodu na Srpski jezik i lingvističkoj validaciji. Prvi deo sadrži 38 subjektivnih izjava uzetih od pacijenata, podeljenih u 6 odeljaka: fizička pokretljivost (FP), socijalna izolacija (SI), emocionalne reakcije (ER), energija (En), bol i san.

Pacijenti su bili usmeno anketirani neposredno pre i 6 meseci nakon HRM. Odgovor na svako pitanje je binaran (da ili ne). Skorovi su rangirani od 0 do 100, dodavanjem težine pitanja određene Thurstone-ovom metodom parnih poređenja, svakom pozitivnom odgovoru. Težina odgovora je određena ispitivanjem velikog uzorka iz opšte populacije [5]. Viši rezultat ukazuje na veći poremećaj u kvalitetu života. Upitnik je uredno prijavljen i njegovo je korišćenje odobreno od strane Etičkog komiteta Instituta za kardiovaskularne bolesti "Dedinje" u Beogradu.

Preoperativne i perioperativne varijable koje su analizirane bile su: pol, starost, bračno stanje, zanimanje i trenutni radni status, faktori rizika za ishemijsku bolest srca, trajanje koronarne bolesti, raniji infarkt miokarda, broj bolesnih koronarnih krvnih sudova, funkcionalna klasifikacija angine pectoris Kanadskog udruženja kardiologa (CCS), funkcionalna klasa dispneje prema Njujorškoj klasifikaciji (NYHA), ejectiona frakcija, segmentna pokretljivost zidova leve komore, pridružene bolesti, EuroSCORE, broj ugrađenih graftova, vrsta ugrađenih graftova, ranija operacija na srcu, operativne komplikacije.

Ejেকciona frakcija i segmentna pokretljivost leve komore su određivani ehokardiografski i ventrikulografski. Ejekciona frakcija je ehokardiografski određivana po Simpson-ovoj metodi. U slučaju neslaganja u nalazu između ventrikulografskog i ehokardiografskog nalaza, ponavljan je ehokardiografski pregled. Posle operacije pacijenti su praćeni u intenzivnoj nezi gde su bili pod stalnim EKG, hemodinamskim i respiratornim monitoringom. Bolesnici su posmatrani u pogledu prisutnih ili odsutnih postoperativnih komplikacija.

Poređen je preoperativni sa postoperativnim KŽ za svakog pojedinačnog bolesnika, da bismo utvrdili kod kojih bolesnika je došlo do poboljšanja, kod kojih do pogoršanja, a kod kojih se KŽ posle operacije nije menjao. Za utvrđivanje povezanosti između veličine promene KŽ posle operacije i preoperativnih varijabli izvedena je Spearman korelacija. Da bi odredili preoperativne faktore koji utiču na poboljšanje ili pogoršanje kvaliteta života posle operacije izveli smo logističku regresiju sa binarnom zavisnom varijablom (poboljšan ili nije poboljšan). Bolesnici kod kojih nije bilo promene KŽ posle operacije pridruživani su bolesnicima kod kojih je došlo do pogoršanja. Svaka kategorija varijabli je analizirana u svakom odeljku KŽ korišćenjem univarijantne logističke regresije. Varijable sa nivoom značajnosti manjim ili jednakim 0,20 u univarijantnoj

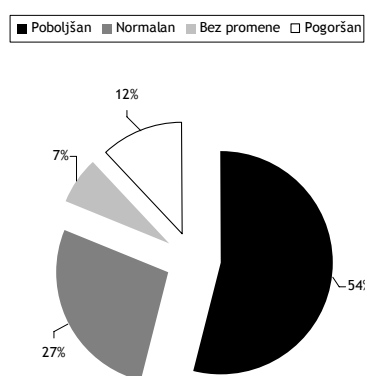
analizi, bile su uključene u multivarijantnu logističku regresiju.

REZULTATI

Među operisanim bolesnicima bilo je 82% muškaraca prosečne starosti $58,2 \pm 8,5$ i 18% žena prosečne starosti $61,5 \pm 5,6$ godina.

Posmatrajući promenu ukupnog KŽ, iskazanog kroz NHP 1 skor, poboljšanje je nađeno kod 53,76% bolesnika, pogoršanje kod 12,46%, normalan KŽ pre i posle operacije kod 26,70%, dok je KŽ nakon operacije bez promene kod 7,08% bolesnika (Grafikon 1).

Grafikon 1. Promena ukupnog kvaliteta života šest meseci nakon hirurške revaskularizacije miokarda (ukupni NHP 1 skor)



Svi faktori koji su u korelaciji sa veličinom promene KŽ u pojedinim njegovim odeljcima prikazani su u tabeli 1. Može se videti da postoji pozitivna korelacija između intenziteta poboljšanja KŽ u odeljku En 6 meseci nakon HRM i ženskog pola. Nađena je korelacija između starosti bolesnika i poboljšanja KŽ u odeljku FP, SI i En. Veće poboljšanje je nađeno kod starijih bolesnika ($p < 0,05$). Postoji značajna korelacija između klase angine pectoris i veličine promene KŽ u odeljku FP, En i Bol. Pri tome, najveće poboljšanje nalazimo u dve najviše CCS klase (III i IV) ($p < 0,05$). Značajna korelacija je nađena i između promene KŽ 6 meseci posle HRM u odeljku FP, En i Bol i NYHA funkcionalne klase bolesnika pre operacije ($p < 0,01$). Vidimo da što je viša NYHA klasa pre operacije bolesnici u pogledu veličine poboljšanja KŽ više profitiraju nakon operacije. Između promene KŽ nakon HRM u odeljku SI, ER i San i NYHA klase pre operacije nema značajne korelacije (Tabela 1).

Pored već gore opisanih korelacija, veće poboljšanje KŽ 6 meseci posle HRM u odeljku FP srećemo kod prisutne fizičke neaktivnosti pre operacije ($p = 0,003$), kao i kod dužeg trajanja KB ($p = 0,021$), u odeljku SI kod nepušača ($p = 0,006$), u odeljku ER kod hipertenzivnih bolesnika ($p = 0,004$), u odeljku En kod bolesnika koji nemaju bračnog druga ($p = 0,01$) ili imaju viši EuroSCORE ($p = 0,005$), u odeljku Bol kod bolesnika koji nemaju bračnog druga ($p = 0,033$) i u odeljku San kod bolesnika kod kojih KB traje duže ($p = 0,033$) (Tabela 1).

Nezavisni prediktori poboljšanja KŽ nakon operacije u odeljku FP bili su odsustvo prethodnog infarkta miokarda ($p = 0,038$; OR=0,61; CI 0,38-0,97) i visok preoperativni stepen angine pectoris ($p = 0,005$; OR=2,11; CI 1,25-3,55). Nije bilo nezavisnih prediktora poboljšanja

KŽ u odeljcima SI, ER i san. Nezavisni prediktor poboljšanja KŽ nakon operacije u odeljku En bio je visok stepen angine pektoris pre operacije ($p=0,02$; $OR=1,70$; $CI 1,29-2,64$). Nezavisni prediktori poboljšanja KŽ nakon

operacije u odeljku Bol bili su muški pol ($p=0,018$; $OR=0,41$; $CI 0,19-0,86$) i mlađe starosno doba ($p=0,013$; $OR=0,629$; $CI 0,44-0,91$) (Tabela 2).

Tabela 1. Faktori koji su u korelaciji sa posleoperativnim poboljšanjem kvaliteta života

Odeljak	Varijabla	Veće poboljšanje	r	p
Fizička pokretljivost	Godine	Stariji bolesnici	0.177	0.008
	Fizička neaktivnost	Prisutna	-0.194	0.003
	Angina pectoris (CCS)	Viši stepen angine	0.4	<0.001
	NYHA klasa	Viša NYHA klasa	0.374	<0.001
Socijalna izolacija	Trajanje KB ^b	Duže	0.154	0.021
	Godine	Stariji bolesnici	0.169	0.011
Emocionalne reakcije	Pušenje	Nepušači	-0.182	0.006
	Arterijska hipertenzija	Hipertenzivni bolesnici	0.193	0.004
Energija	Pol	Ženski	0.140	0.035
	Godine	Stariji bolesnici	0.209	0.002
	Bračno stanje	Bez bračnog druga	-0.172	0.01
	Angina pectoris (CCS)	Viši stepen angine	0.306	<0.001
	NYHA klasa	Viša NYHA klasa	0.298	<0.001
	Euro SCORE	Viši	0.185	0.005
Bol	Angina pectoris (CCS)	Viši stepen angine	0.481	<0.001
	NYHA klasa	Viša NYHA klasa	0.247	<0.001
	Bračno stanje	Bez bračnog druga	-0.142	0.033
San	Trajanje KB	Duže	0.142	0.033

Tabela 2. Nezavisni prediktori poboljšanja kvaliteta života šest meseci nakon hirurške revascularizacije miokarda

Odeljak	Varijabela ^a	(Univarijantna)		(Multivarijantna analiza)		
		p	Koeficijent	p	OR	95% CI
Fizička pokretljivost	Hiperholesterolemija	0.12	0.34	0.18	1.40	0.82 - 2.71
	Diabetes	0.10	-0.63	0.15	0.58	0.37 - 1.23
	Indeks telesne mase	0.06	0.56	0.16	1.69	0.96 - 3.85
	Fizička neaktivnost	0.007	-0.59	0.058	0.58	0.41 - 1.07
	Prethodni infarkt srca	0.02	-0.56	0.03 ^b	0.59	0.40 - 0.92
	Klasa angine (CCS)	0.04	0.77	0.006 ^b	2.34	1.46 - 3.32
Socijalna izolacija	Pol	0.01	0.73	0.08	1.86	0.96 - 4.02
	Godine	0.03	0.16	0.47	1.19	0.83 - 1.65
	Hipertenzija	0.02	0.48	0.15	1.86	0.82 - 3.51
	Pušenje	0.01	-0.42	0.11	0.54	0.39 - 1.13
	Nasleđe	0.18	-0.34	0.09	0.74	0.41 - 1.21
	Klasa angine (CCS)	0.09	0.51	0.20	1.46	0.78 - 2.42
Emocionalne reakcije	Hipertenzija	0.03	0.71	0.07	1.89	0.89 - 4.01
	Hiperholesterolemija	0.04	0.57	0.09	1.47	0.89 - 3.21
	Klasa angine (CCS)	0.11	0.34	0.46	1.18	0.71 - 2.23
	IMA graft	0.16	-0.77	0.14	0.54	0.27 - 1.21
	Komplikacije	0.06	-0.51	0.07	0.51	0.23 - 1.17
	Pol	0.07	0.37	0.51	1.32	0.53 - 2.63
Energija	Nasleđe	0.06	-0.55	0.07	0.64	0.41 - 1.13
	Indeks telesne mase	0.08	0.30	0.36	1.29	0.67 - 2.71
	Fizička neaktivnost	0.05	-0.59	0.07	0.65	0.23 - 1.21
	IMA graft	0.04	-0.42	0.42	0.78	0.31 - 1.61
	Klasa angine (CCS)	0.009	0.68	0.02 ^b	1.70	1.29 - 2.64
	Godine	0.04	0.34	0.13	1.36	0.89 - 1.79
San	Ejektiona frakcija	0.06	-0.46	0.06	0.71	0.38 - 1.11
	Nasleđe	0.15	-0.29	0.33	0.77	0.48 - 1.34
	Klasa angine (CCS)	0.12	0.35	0.24	0.52	0.25 - 1.38
	Ejektiona frakcija	0.19	-0.49	0.08	0.54	0.33 - 1.15
	Pol	0.03	-0.92	0.03 ^b	0.45	0.26 - 0.62
	Godine	0.02	-0.42	0.01 ^b	0.69	0.41 - 0.85
Bol	Hipertenzija	0.03	0.44	0.09	1.47	0.95 - 2.08
	Hiperholesterolemija	0.06	0.54	0.14	1.83	0.74 - 2.69
	Diabetes	0.16	-0.49	0.12	0.65	0.32 - 1.31
	Prethodni infarkt srca	0.14	0.28	0.25	1.35	0.87 - 2.14
	IMA graft	0.18	-0.53	0.08	0.61	0.34 - 1.02
	Klasa angine (CCS)	<0.001	1.45	<0.001 ^b	4.64	2.27 - 7.31

DISKUSIJA

Praćenje pozitivnih efekata hirurške revaskularizacije miokarda obično je podrazumevalo posmatranje redukcije anginoznih tegoba, smanjenje upotrebe nitrata i povećanje fizičke izdržljivosti, kao merila kvaliteta života. Iako ova merila odražavaju važne somatske efekte revaskularizacije miokarda, oni teško mogu biti ekvivalenti kvalitetu života. Kvalitet života određuju lične percepcije simptoma, kao i telesna i mentalna funkcionalna sposobnost.

Studija kvaliteta života predstavlja komplementarni pristup uobičajenoj evaluaciji hirurških rezultata. Čak i kada je hirurška intervencija uspešna, ona ne mora da poboljša KŽ. Neki problemi, koji su za bolesne pre operacije bili od manje važnosti u poređenju sa simptomima koronarne bolesti, ili koje su skrivali zbog straha od operacije, postaju veoma bitni nakon operacije. Bolesnici se u šestomesečnom periodu nakon HRM obično žale na ne-srčane probleme kao što su bol u rani, simptomi koji su posledica postoperativnih komplikacija, pridruženih bolesti i drugog.

Kod najvećeg broja bolesnika se nalazi poboljšanje kvaliteta života 6 meseci nakon HRM. To ukazuje na visoku efikasnost HRM u pogledu bolesnikovog povratka normalnom životu, smanjenju fizičkih ograničenja, povećanju socijalnih kontakata, povratku emocionalne stabilnosti, povratku životne energije, smanjenju bolnih senzacija i omogućavanju normalnog okrepljujućeg sna.

Slično dugoročnoj prognozi za ishod bolesti, koja je kod najtežih koronarnih bolesnika najbolja nakon HRM u poređenju sa drugim tretmanima, tako i najveći broj izveštaja govori o najvećem poboljšanju KŽ nakon HRM upravo kod onih bolesnika kod kojih je on preoperativno najviše narušen [6].

Dobijeni rezultati govore da postoji veza između većeg poboljšanja KŽ u odeljku En 6 meseci nakon HRM i ženskog pola. Obzirom da žene imaju lošiji KŽ pre HRM, ovi nalazi odgovaraju nalazima drugih autora koji nalaze lošiji KŽ kod žena kako pre, tako i nakon HRM, uz nešto veće poboljšanje KŽ nakon operacije [7,8]. Ovi nalazi nisu u vezi samo sa ženskim polom kao fiziološkom razlikom, već i sa karakteristikama koronarne bolesti i prisutnim rizicima, koji su ozbiljniji kod žena.

Danas raste procenat starih bolesnika koji se podvrgavaju HRM. Oni imaju uglavnom težu koronarnu bolest, prisutne komorbiditete i teži ukupni preoperativni status. Istraživači TIME studije nalaze kod pacijenata starijih od 75 godina izraženije smanjenje anginoznih tegoba i veće poboljšanje kvaliteta života, ako su oni podvrgnuti hirurškoj revaskularizaciji, u odnosu na one medikamentozno tretirane. Stoga, oni predlažu da ove pacijente, bez obzira na njihov veći perioperativni rizik, treba operativno lečiti [9]. U našoj studiji nađena je pozitivna korelacija između starosti bolesnika i poboljšanja KŽ u odeljku FP, SI i En, šest meseci nakon HRM.

Preoperativna visoka CCS klasa angine pectoris i visoka NYHA klasa bile su u pozitivnoj korelaciji sa veličinom poboljšanja KŽ bolesnika za odeljke FP, En i Bol šest meseci nakon HRM. Visoka CCS i NYHA klasa podrazumevaju izraženu simptomatologiju i veliki broj ograničenja koja kvare KŽ. Posle operacije, smanjivanjem CCS i NYHA klase, smanjuju se i pomenuta ograničenja, a kod bolesnika koji su preoperativno imali loš KŽ, dolazi do njegovog značajnog popravljivanja.

Nađena je pozitivna korelacija između veličine poboljšanja KŽ u odeljku En i Bol i nepostojanja bračnog druga kod bolesnika. To se delimično može objasniti nešto lošijim preoperativnim skorovima KŽ u ovim odeljcima, koji se posle operacije značajnije popravljaju u odnosu na početni nivo. Drugi autori izveštavaju da bolesnici u braku imaju nakon HRM veće poboljšanje na polju fizičke pokretljivosti, bola i socijalne izolacije [10].

Neki autori saopštavaju da je poboljšanje fizičke aktivnosti i dispneje manje kod hipertenzivnih bolesnika [11]. Tabela 1 pokazuje da je nađena korelacija između poboljšanja KŽ u odeljku ER i prisutne hipertenzije kod bolesnika. Uzrok tome može biti lošiji preoperativni KŽ hipertenzivnih bolesnika, kao i redovnije uzimanje lekova koji poboljšavaju KŽ nakon HRM.

Praćenjem CASS studije došlo se do zaključka da pušači koji nakon HRM nastave sa pušenjem imaju češće anginozne tegobe, češće hospitalizacije, veću učestalost infarkta miokarda i reoperacija, dok je KŽ lošiji u poređenju sa bolesnicima koji su ostavili pušenje ili nikada nisu pušili [12]. Dobijeni rezultati pokazuju da nepušači 6 meseci nakon HRM imaju veće poboljšanje KŽ u odeljku SI, u poređenju sa pušačima. Veliki broj pušača nakon HRM pokušava da ostavi pušenje, pa to može biti razlog njihove veće socijalne izolacije u poređenju sa nepušačima, koji se lakše vraćaju društvenim aktivnostima.

Fizički neaktivne osobe 6 meseci nakon HRM imaju značajnije poboljšanje KŽ u odeljku FP. Očigledno da je HRM u pogledu promene KŽ korisna i kod bolesnika koji su fizički neaktivni pre HRM, ali je ukupan skor KŽ bolji u grupi fizički aktivnih bolesnika koji imaju bolje polazne preoperativne vrednosti NHP skora.

Nađena je pozitivna korelacija između većeg poboljšanja KŽ u odeljku FP i San i dužine trajanja KB. Objasnjenje za ovakve rezultate može biti u tome da bolesnici kod kojih KB duže traje najčešće imaju sporiju progresiju bolesti, u poređenju sa bolesnicima kod kojih nakon kraćeg toka bolesti mora biti urađena HRM.

Značajno je manji broj varijabli koje mogu da posluže kao nezavisni prediktori poboljšanja KŽ nakon HRM. U ovoj studiji to su bili muški pol, mlađe životno doba, odsustvo prethodnog infarkta miokarda i visoka CCS klasa angine pectoris.

Najveći broj izveštaja govori da muškarci bolje prolaze nakon HRM u pogledu prognoze i očekivanog KŽ. Skorije objavljene studije su pokazale da žene, u proseku, imaju lošiji preoperativni klinički profil, čime se može objasniti prethodno pomenuta razlika. Lošiji preoperativni klinički profil podrazumeva da se žene kasnije podvrgavaju operativnom lečenju, i to obično sa lošijom funkcijom leve komore, nestabilnom anginom pectoris, odmaklom srčanom insuficijencijom, trosudovnom KB i bolešću glavnog stabla leve koronarne arterije, sa češćim komorbiditetom, u vidu hipotireoidizma, renalne slabosti, diabetes mellitusa, hipertenzije i periferne vaskularne bolesti [13]. Drugi autori su pokušali da dokažu da je manji prečnik koronarnih arterija kod žena povezan sa povišenim rizikom [14]. Kod žena se po pravilu upotrebljava veći broj venskih graftova, što ukazuje na postojanje težeg, difuznog oblika KB, a ređe korišćenje arterijskih graftova može da bude jedno od objašnjenja lošijih rezultata. Kurlansky PA. i saradnici su saopštili dobre rezultate nakon koronarne hirurgije kod žena uz primenu arterijskih graftova. Nakon ugradnje bilateralne

unutrašnje mamarne arterije nema signifikantne razlike u postoperativnim komplikacijama i perioperativnom mortalitetu između muškaraca i žena. U obe grupe nakon operacije KŽ se značajno poboljšava i izjednačava sa referentnim vrednostima za pol i godine [15].

Mlađe životno doba najčešće podrazumeva bolju fizičku kondiciju, jasnije mentalno funkcionisanje, bolji kardijalni status i ređe prisustvo komorbiditeta. To stvara preduslove da mlađi bolesnici nakon HRM imaju bolje rezultate od starijih bolesnika. Stariji bolesnici najčešće imaju nezadovoljene fizičke, socijalne i emocionalne potrebe, radije iznose i priznaju svoje probleme, ali često ih sagledavaju kao sastavni deo starenja. Iako stariji pokazuju nakon operacije značajnije poboljšanje KŽ, oni i pre i nakon operacije imaju lošiji KŽ od mlađih bolesnika, a mlađe životno doba je nezavistan prediktor poboljšanja KŽ 6 meseci nakon HRM za odeljak Bol.

Prethodni infarkt miokarda dovodi do oštećenja srčanog mišića i potencijalno manje ili više remodelovane leve komore. To stvara uslove za postojanje češćih komplikacija i lošiju prognozu u poređenju sa bolesnicima koji nisu imali prethodni infarkt miokarda. Obzirom da je kod velikog broja bolesnika sa preležanim akutnim infarktom miokarda snižena EF-LK i da najčešće pripadaju višoj NYHA klasi, razumljivo je da odsustvo prethodnog infarkta miokarda može biti jedan od prediktora poboljšanja KŽ nakon HRM.

Visoka CCS klasa angine pectoris bila je najznačajniji nezavisni prediktor poboljšanja KŽ šest meseci nakon HRM. Veza između težine angine pectoris i KŽ je jasno potvrđena u najvećem broju studija koje su se bavile ovim problemom [16]. Postoji snažna pozitivna korelacija između težine angine pectoris i narušenog KŽ. Kako je najveći broj bolesnika nakon HRM oslobođen anginoznih tegoba, najveće poboljšanje KŽ registruje se kod onih koji su preoperativno imali visok stepen anginoznih

bolova. HRM je potencijalno indikovana i kao simptomatska terapija za ublažavanje anginoznih bolova i popravljavanje KŽ. Ovo još jednom potvrđuje činjenicu da bolesnici sa najlošijim KŽ pre operacije, nakon nje imaju najveće poboljšanje.

ZAKLJUČAK

Najznačajniji prediktor poboljšanja kvaliteta života šest meseci nakon hirurške revaskularizacije miokarda je visoka CCS klasa angine. Kod bolesnika sa visokom CCS klasom angine hiruršku revaskularizaciju miokarda treba preporučiti kao proceduru koja značajno popravljaja QOL, ne zanemarujući naravno uticaj operacije na preživljavanje bolesnika.

LITERATURA

1. Editorial. Quality of life and clinical trials. *Lancet*, 1995; 346: 1-2.
2. Wenger NK, Mattson ME, Furberg CD, et al: Assessment of Quality of Life in Clinical Trials of Cardiovascular Therapies. *Am J Cardiol*, 1984; 54: 908-13.
3. Hunt SM, McKenna SP, McEwen J: The Nottingham Health Profile: Subjective health status and medical consultations. *Soc Sci Med*, 1981; 15A: 221-9.
4. Hunt SM: Nottingham Health Profile. IN: Wenger NK, Mattson ME et al: Assessment of Quality of Life in Clinical Trials of Cardiovascular Therapies. Le Jacq Publishing Inc. 1984, 165-9; 349-52.
5. McKenna SP, Hunt SM, McEwen J: Weighting the Seriousness of Perceived Health Problems Using Thurstone's Metod of Paired Comparisons. *Int J Epidemiol*, 1981; 10: 93-7.
6. Herlitz J, Wiklund I, Sjöland H, et al: Relief of symptoms and improvement of quality of life five years after coronary artery bypass grafting in relation to preoperative ejection fraction. *Qual Life Res*, 2000; 9(4): 467-76.
7. Sjöland H, Wiklund I, Caidahl K, et al: Improvement in quality of life and exercise capacity after coronary bypass surgery. *Arch Intern Med*, 1996; 156: 265-71.
8. Herlitz J, Wiklund I, Caidahl K, et al: Determinants of an impaired quality of life five years after coronary artery bypass surgery. *Heart*, 1999; 81(4): 342-6.
9. The TIME Investigators: Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet*, 2001; 358(9286): 951-7.
10. Melo E, Antunes M, Ferreira PL: Quality of life in patients undergoing coronary revascularization. *Rev Port Cardiol*, 2000; 19 (9): 889-906.
11. Herlitz J, Caidahl K, Wiklund I, et al: Impact of a history of hypertension on symptoms and quality of life prior to and at five years after coronary artery bypass grafting. *Blood Press*, 2000; 9(1): 52-63.
12. Voors AA, van Brussel BL, Plokker HW, et al: Smoking and cardiac events after venous coronary bypass surgery: a 15-year follow-up study. *Circulation*, 1996; 93: 42-7.

13. King KB, Clark PC, Hicks GL: Jr Patterns of referral and recovery in women and men undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*, 1992; 69: 179-82.
14. Ramstrom J, Lund O, Cadavid E: Multiarterial coronary artery bypass grafting with special reference to small vessel disease and results in women. *Eur Heart J*, 1993; 14: 634-9.
15. Kurlansky PA, Traad EA, Galbut DL, et al: Coronary bypass surgery in women: a long-term comparative study of quality of life after bilateral internal mammary artery grafting in men and women. *Ann Thorac Surg*, 2002; 74(5): 1517-25.
16. Sjolund H, Wiklund I, Caidahl K: Relationship between quality of life and exercise test findings after coronary artery bypass surgery. *Int J Cardiol*. 1995; 51(3): 221-32.

ENGLISH

PREDICTORS OF IMPROVED QUALITY OF LIFE SIX MONTHS AFTER CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY

Perić V.¹, Sovtić S.¹, Perić D.², Rašić D.¹, Marčetić Z.¹, Milinić S.¹, Pajović S.¹, Nikolić G.¹, Krdžić B.¹, Đorđević B.¹, Petković Z.¹, Mihajlović Z.¹, Popović M.¹, Smilić Lj.¹, Borzanović M.³

¹ University of Pristina, School of Medicine, Internal Clinic - Kosovska Mitrovica, Serbia

² University of Pristina, School of Medicine, Dental Clinic - Kosovska Mitrovica, Serbia

³ Dedinje Cardiovascular Institute, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Predictors of improved quality of life after coronary artery bypass surgery (CABG) are still incompletely known. To determine the predictors of improving the quality of life six months after coronary artery bypass surgery. We studied 208 consecutive patients, who underwent elective CABG. The Nottingham Health Profile Questionnaire part 1 was used as the model for quality of life determination. Questionnaire contains 38 subjective statements divided into six sections: physical mobility, social isolation, emotional reaction, energy, pain and sleep. We distributed the questionnaire to all patients before CABG and six months after CABG. The mean age of patients was $58,8 \pm 8,2$ years, 82% were males. The comparison between mean preoperative and postoperative scores showed that improvement was found in 53.7% of patients, worsening in 12.5%, quality of life before and after the intervention was normal in 26.7%, and no changes in quality of life was at 7.08%. Independent predictors of patients improvement by CABG were as follows: absence of previous myocardial infarction in the physical mobility section ($p=0.03$; OR=0.59; CI 0.40-0.92), higher CCS angina class in the physical mobility ($p=0.006$; OR=2.34; CI 1.46-3.32), energy ($p=0.02$; OR=1.70; CI 1.29-2.64) and pain sections ($p<0.001$; OR=4,64; CI 2.27-7.31), male gender in the pain section ($p=0.03$; OR=0.45; CI 0.26-0.62) and younger age in the pain section ($p=0.01$; OR=0.69; CI 0.41-0.85). The predictive factors for quality of life improvement six months after CABG are higher CCS angina class, absence of previous myocardial infarction, male gender and younger age.

Keywords: Quality of life, coronary artery bypass surgery, improvement

LASEROTERAPIJA BOLA KOD AKUTNOG CERVICALNOG SINDROMA

AUTORI

Minić S.¹, Ivković S.²

¹ Republički fond za zdravstveno osiguranje Filijala K. Mitrovica

² Centar za rehabilitaciju ZC K. Mitrovica

KORESPONDENT

SLAVIŠA MINIĆ

Republički fond za zdravstveno osiguranje Filijala K. Mitrovica

✉ s.minic25@gmail.com

SAŽETAK

Cervikalni sindrom obuhvata grupu različitih oboljenja i poremećaja čiji je zajednički simptom bol u cervikalnom delu sa ili bez iradijacije. U opštoj populaciji, oko dve trećine svih osoba tokom života ima bolove u vratnoj kičmi. Prevalenca je najveća u srednjem životnom dobu (30-50 godina). Cervikalni sindrom je zastupljen u odnosu 1 : 6 ako je reč o bolnim sindromima lokalizovanim na celoj kičmi, a u odnosu 1:4,5 ako se govori o lumbalnoj kičmi. Cervikalni bolni sindrom je zastupljen u 8% slučajeva od svih bolnih stanja na lokomotornom aparatu. Ženski pol je ugroženiji skoro 2 puta. Osnovni cilj ovog istraživanja se odnosi na akutni cervikalni sindrom. Ispituju se efekti primene lasera male snage propisane kao dodatne terapije NSAIL (nesteroidni antiinflamatorni lekovi) na subjektivne smetnje pacijenta (bol). U metodologiji su postavljene tri grupe pacijenata sa po 30 ispitanika i to grupa koja je uzimala samo diklofenak, grupa koja je pored diklofenaka imala i TENS (transkutana elektronervna stimulacija) terapiju i grupa koja je pored diklofenaka imala primenu LLLT (lasera male snage). Dobijeni rezultati nakon terapijskog programa koji je trajao 21 dan su sledeći: cervikalni sindrom je učestalo oboljenje i to kod osoba preko 50 godina. U zaključku se može reći da je primena diklofenaka (NSAIL) u kombinaciji sa LLLT najoptimalniji terapijski koncept kod akutnog cervikalnog sindroma.

Ključne reči: bol, cervikalni sindrom, laser male snage (LLLT - Low Level Laser Therapy)

UVOD

Najčešći uzrok bola u vratnom delu kičme su degenerativne promene na intervertebralnim zglobovima, kostovertebralnim zglobovima, unkoverttebralnim zglobovima i intervertebralnim diskusima [2]. Tegobe na koje se pacijenti najčešće žale su: bol u vratu, glavobolje, nesvestice, vertiginozne smetnje, bolovi u ramenima i gornjim ekstremitetima, zujanje u ušima, zamagljen vid i dr. Obilje mogućih simptoma predstavlja veliki diferencijalno-dijagnostički i terapijski problem. Ipak osnovni razlog zbog čega se pacijenti javljaju lekaru su bolovi u vratu ili sa iradijacijom u ruci, ramenu interscapularnoj regiji ili se manifestuje upornim glavoboljama koje su praćene vrtoglavicom. Prema intezitetu bol može početi naglo ili postupno sa progresivnim pojačanjem kroz određeni vremenski interval [3,4]. Kod nastalih oštećenja dolazi do reakcije tkiva i produkcije medijatora bola. Aktiviranjem receptora za bol započinje proces prenosa bolnih signala sve do kortikalnog nivoa i svesnog saznanja bola. Na prenosu bola danas se smatra da su posebno značajni mehanizmi modulacije bolnih signala i da na određenim neurološkim etažama putem medikamenata, fizikalne terapije i psiholoških metoda bol se može potpuno ukloniti ili bar modifikovati do nivoa koji je za pacijenta podnošljiv, a što mu omogućuje bolji kvalitet života.

Fizikalni agensi su danas posebno značajni u terapiji akutnog cervikalnog sindroma. Transkutana elektronervna stimulacija (TENS) je bazična fizikalna terapijska procedura za modulaciju bola čije delovanje se zasniva na teoriji kontrole ulaza bola (control gate theory of pain) i neurohumoralnoj teoriji preko delovanja endogenog opijatnog sistema [3]. Laseri male snage su takođe značajan fizikalni agens u terapiji bola [5].

Kako su osnovni etiološki uzroci nastanka cervikalnog sindroma degenerativne promene to je potrebno detaljnije analizirati anatomske odnose i strukturu vratne kičme. Vratna kičma ima 7 pršljenkih tela od kojih su prva dva, atlas i aksis, posebne strukture. Okcipito-cervikalna regija tela koja se sastoji od okcipituma, atlasa i aksisa predstavlja jedinstvenu i kompleksnu vezu između lobanje i donje vratne kičme. Biomehanički se okcipitoatlantoaksijalni zglob može posmatrati kao jedan veliki zglobni kompleks. Za razliku od donje vratne, torakalne i lumbalne kičme, gornja vratna kičma nema diskus između atlasa i aksisa. Anatomija atlasa i aksisa je jedinstvena. Atlas je prstenastog oblika, kod koga prednji i zadnji luk postepeno prelaze u lateralne mase na kojima su sa gornje strane zglobne površine kupastog oblika. Ovi zglobovi su orijentisani napred i nagore i zglobljavaju se sa okcipitalnim kondilima. Stablnost ovom zglobu doprinose mekotkivne strukture kao što su prednja i zadnja okcipitalna membrana koja je produžetak prednjeg longitudinalnog ligamenta i ligamentum flavum. Atlantook-

cipitalni zglob dozvoljava pokrete fleksije, ekstenzije i lateralne fleksije. Donje fasete atlasa su pliće i više okruglog oblika i pružaju se nadole prema unutra i zglobljavaju se sa aksisom. Transverzni ligament drži dens aksisa uz prednji luk atlasa, i predstavlja glavni stabilizator atlantoaksijalne artikulacije. Atlantoaksijalna artikulacija omogućuje 50% rotacionih pokreta vratne kičme. Kičmeni kanal ima dijametar od 23mm na nivou atlasa i 20mm na nivou aksisa. Bitne pojave u nastanku i razvoju degenerativnog procesa su metaboličke promene (naročito tkiva koja nemaju sopstvene krvne sudove-diskus) i mehanička opterećenja. Najvažnije metaboličke promene odnose se na sintezu i depolimerizaciju proteoglikana i ispoljava se smanjenjem sadržaja vode u međućelijskoj supstanci hrskavičavog tkiva. U tako izmenjenim tkivima narušena su biomehanička svojstva u prvom redu elastičnost, što ih čini podložnijim traumatskim oštećenjima. Etiološka razmatranja ovog procesa grupišu se oko insuficijencije hondrocita, stanja ishranjenosti i mehaničkih faktora. Degenerativne promene mogu da zahvate međupršljenska tela, zglobove, okolno vezivno tkivo i ligamente. Tipičan patoanatomski tok podrazumeva promene u međupršljenskom telu u smislu smanjenja sadržaja vode, mukoidnih razmekšanja tkiva i pojava fisura. Smanjenje visine međupršljenskih prostora dovodi do većeg opterećenja koštanih i meko-tkivnih delova segmenata, sa pojavom osteoskleroze pršljenskih tela i pojave osteofita, kao i pojave metaplastične reaktivne osifikacije okolnih vezivnih tkiva i artrotričnih promena na sinovijalnim međupršljenskim zglobovima [2].

Po mestu gde se promene nalaze i prisutnim tegobama razlikuje se četiri sindroma.

Cervikalni sindrom: Bolesnici osećaju bol u srednjem delu vrata, ramenima, lopaticama i prednjem delu grudnog koša. Nastaje postepeno ili naglo posle nezgodnog pokreta, promaje ili izlaganja hladnoći.

Cervikocefalični sindrom: Osnovni simptom je potiljačna glavobolja, koja se širi u gornji zadnji deo vrata, ramena, prema čelu, očima i slepoočnicama. Osim bola javlja se šum u ušima ili poremećaj ravnoteže, zamagljen vid, duple slike ili bol u predelu lica. Ovaj sindrom najčešće nastaje zbog iritacije ili pritiska na nervne korenove C1-C3.

Cervikobrahijalni sindrom: nastaje zbog iritacije nervnih korenova C4-C8, najčešće zbog diskopatije, povreda ili degenerativnih promena kičmenog stuba. Bolesnici imaju bol u vratu, ramenima i rukama. Nekada se uz bol javlja trnjenje ruku, najviše u prstima. Tegobe su jače noću pa bolesnik ne može da spava. Osećaj u rukama može da bude snižen. Snaga mišića ruku može da bude umanjena.

Vertebrobazilarni sindrom: se karakteriše glavoboljom praćenom mučninom i povraćanjem, vrtoglavicom, smetnjama sa sluhom, vidom i gutanjem. Mogu da budu prisutni bolovi u predelu srca. Ovaj sindrom nastaje zbog iritacije zadnjeg vratnog simpatikusa čija vlakna omotavaju kičmene arterije. Ako uz to postoje ateroskleroza vratnih arterija tegobe su izraženije. Iritaciju simpatikusa izazivaju koštani trnovi (osteofiti) na pršljenovima tj. spondiloza i unkanthroza.

Dijagnoza se postavlja na osnovu postojećih tegoba (anamneza). U daljoj analizi se obavlja detaljan neurološki pregled posebno kod sumnje na radikulopatiju.

Kod izraženih neuoloških tegoba i bolova koji duže traju potrebno je uraditi dopunske analize odnosno ra-

diološku dijagnostiku. Kao osnovna dopunska dijagnostika je radiografski snimak u dva pravca, a nekad se radi i kosi snimak kako bi se verifikovale spondilotične promene. Kod pojedinih pacijenata klinički i neurološki nalaz iziskuje i ostale sofisticirane metodologije (CT, NMR, EMNG, TCCD, EEG, otoneurološka obrada, Dopler krvnih sudova vrata) [10].

Laboratorijske analize nisu neophodne za postavljanje dijagnoze, naročito ako se sumnja da je uzrok cervikalnog bola degenerativni reumatizam. Laboratorijski nalazi mogu biti korisni ako postoji diferencijalnodijagnostički sumnja na upalni reumatizam.

Definicija lasera sadržana je u samom njegovom nazivu koji predstavlja skraćenicu za Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation, što znači pojačanje svetlosti putem stimulisane emisije zračenja. Laser ima široku primenu u medicini. U fizikalnoj medicini i rehabilitaciji se koriste laseri male snage (hladni laseri) He-Ne laser, Ar-jod laser i poluprovodnički laser.

Biološko dejstvo biostimulativnih lasera [32]:

- toplotni efekat,
- mehanički efekat,
- pojavu slobodnih radikala,
- fotohemijske efekte,
- pojavu endotoksina,
- fotoelektrične efekte.

TERAPIJSKI EFEKTI

Pri delovanju na određen broj ćelija lasersko zračenje izaziva oslobađanje medijatora histamina, serotoninina, bradikinina i dr. Zbog pojave endotoksičnih materija može doći do oštećenja tkiva, ali to može biti i stimulus na proliferaciju i obnavljanje ćelija kao i revascularizaciju ozračenog tkiva. Delovanje na limfne čvorove u smislu redukcije njihovog dijametra uslovljava antiinflamatorno i antiedematozno delovanje.

Pod delovanjem niskih doza laserskog zračenja dolazi do transformacije ADP u ATP u mitohondrijama ćelija. To znači da ćelija na ovaj način stiče energiju za različite metaboličke procese, čime se bitno menja funkcionalnost ozračenog tkiva.

Povećava se sinteza DNK i RNK, ubrzava se proces mitoze, a što uslovljava brže zarastanje rana. Poboljšava se mikrocirkulacija, povećano je stvaranje elastičnih i kolagenih vlakana na mestu povrede. Dokazana je povećana fagocitoza raspadnih produkata od strane fagocita pod delovanjem biostimulativnog laserskog zračenja.

Delovanjem lasera na stabilizaciju ćelijske membrane putem jonskog efekta dolazi do sanacije patološkog stanja i smanjenja bola.

Na osnovu iznetih terapijskih efekata lasera male snage laser terapija je značajan fizikalni agens u terapiji bola [38,39].

Dejstvo lasera male snage u terapiji bola možemo prezentovati kroz sledeće efekte:

- Biološke promene do kojih dolazi tokom laseroterapije posledica su ne samo tretiranog efekta lasera, nego i odgovora "domaćina" koji se sastoji u promeni metaboličkih aktivnosti koje traju i do mesec dana.

- Laserski snop može da proizvede efekat inhibicije ili stimulacije u lokalnom celularnom području, tako da slabi stimulansi mogu da pobuđuju fiziološku aktivnost, umereni podstiču, jaki zadržavaju a veoma jaki spre-

čavaju. Veća gustina izaziva destruktivno dejstvo a manja biostimulativno.

- Analgetski efekat lasera dovodi se u vezu sa izmenama u koncentraciji endorfina i serotonina, ali i sa promenama ekscitabilnosti nervnih struktura. Najbolji analgetski efekat imaju impulsi dužeg trajanja, odnosno manje frekvencije (Konstantinović Lj. i sar., 1997). Efekti laserskog zračenja zavise i od primenjene doze [33].

- Laser niske snage deluje na viruse tako tako što oštećuje metabolizam virusa. Takođe deluje baktericidno i fungicidno.

- Antiinflamatorni efekat laserskog zračenja potvrđen je smanjenjem kliničkih znakova upale uz sniženje vrednosti proteina akutne faze, kao i sniženjem nivoa cirkulišućih imunih kompleksa. Antiinflamatorni efekat lasera rezultat je supresivnog dejstva lasera na metabolizam arahidonske kiseline, odnosno prostaglandina (PGL2) (Tam G., 1999).

- Refleksno-terapijskim nadražajem na određene biološke aktivne tačke na koži, pokreću se procesi sinteze različitih biološki aktivnih supstanci koje imaju analgetičko, antiinflamatorno i antiedematozno regulativno dejstvo.

- Laseroterapijom stimulišemo rast ćelija vezivnog tkiva, tkiva tetiva, koštanog tkiva. Stimulišu ćelijsku regeneraciju nervnih ćelija.

- Stimuliše aktivnost tkiva: promene u sadržaju prostaglandina, povećan sadržaj specifičnih enzima, povećanje produkcije ćelijskih produkata.

- Stimuliše nervnu funkciju-povećava amplitudu akcionog potencijala.

- Osnovno delovanje u redukciji bola je da ćelije koje preuzimaju laser zračenje izlučuju endorfine i tako redukuju bolne nadražaje.

Na prenosu bola danas se smatra da su posebno značajni mehanizmi modulacije bolnih signala i da na određenim neurološkim etažama putem medikamenata, fizikalne terapije i psiholoških metoda bol se može potpuno ukloniti ili bar modifikovati do nivoa koji je za pacijenta podnošljiv, a što mu omogućuje bolji kvalitet života [11,12].

CILJ RADA

Ciljevi ovog istraživanja se odnose na akutni cervikalni sindrom i mogu se grupisati na sledeće:

1. Ispitati efekte primene lasera male snage propisane kao dodatne terapije NSAIL na subjektivne smetnje pacijenta (bol).

2. Ispitati efekte TENS terapije kao dodatne terapije NSAIL na subjektivne smetnje pacijenta (bol).

3. Ispitati efekte monoterapije NSAIL na subjektivne smetnje pacijenta (bol).

4. Uporediti kliničke efekte sva tri terapijska programa

5. Ispitati ishod terapije kroz analizu intenziteta bola kako bi se utvrdio njihov prediktivni značaj.

MATERIJAL I METODE

se sprovedo kroz prospektivnu kliničku studiju u Zdravstvenom centru Kosovska Mitrovica. U ispitivanje je uključeno ukupno 90 ispitanika sa akutnim cervikalnim sindromom.

Dijagnoza akutnog cervikalnog sindroma postavljena je na osnovu anamneze, fizikalnog pregleda, kineziološke analize, kao i dopunskih neuroradioloških i neurofizioloških ispitivanja.

Pacijenti su razvrstani u tri grupe po 30 ispitanika sa različitim terapijskim programom.

Prva grupa (A): 30 ispitanika će imati primenu lasera terapije i NSAIL- diklofenak 150 mg dnevno podeljeno u dve doze. Uz diklofenak pacijenti će uzimati i H2 antagoniste - Ranisan 150 mg. Ukupna dnevna doza laser zračenja 30 Jul, odnosno 3 Jula po tački, frekvencija 300 Hz i snaga 100 mW, ukupno 10 tačaka. Aplikacija će biti rađena stabilnom metodom u visini izlazišta lediranih korenova i na trigger zonama. Ukupna akumulirana energija za 15 dana je 450 Jula. Aplikacija laser zračenja će biti sprovedena pomoću EkoMediko lasera talasne dužine 808nm, i maksimalne frekvencije 10000 Hz. Pacijenti će biti tretirani 5 dana u nedelji, a vikendom će uzimati samo Diklofenak 150 mg dnevno podeljeno u dve doze. Tretman će trajati ukupno tri nedelje.

Druga grupa (B): 30 ispitanika će imati primenu TENS i NSAIL terapije. TENS terapija će biti sprovedena 5 dana u nedelji, a vikendom će uzimati samo Diclofenak 150 mg dnevno podeljeno u dve doze. Uz diklofenak pacijenti će uzimati i H2 antagoniste - Ranisan 150 mg. TENS će se provesti na vratni deo kičme sa dve elektrode u trajanju od 25 minuta frekvencije od 90 Hz.

Treća grupa ispitanika (C): 30 ispitanika će imati monoterapiju sa NSAIL (diklofenak 150 mg dnevno podeljeno u dve doze u trajanju od 21 dan, uz diklofenak će uzimati i H2 antagoniste - Ranisan 150 mg).

U cilju praćenja terapijskih rezultata svi pacijenti su bili testirani - evaluirani pre i posle terapijskog programa kroz evaluaciju procene bola preko VAS skale.

REZULTATI

Za istraživanje su registrovani pacijenti koji zadovoljavaju dijagnostičke kriterijume akutnog cervikalnog sindroma uzrokovnog degenerativnim promenama vratne kičme.

Tabela 1. Starost ispitanika u istraživanju

N	Godine starosti				
	\bar{x}	SD	Med	Min	Maks
90	58.40	10.25	59.50	39.00	79.00

Tabela pokazuje da je prosečna starost ispitanika 58.4 godine sa standardnom devijacijom 10.25.

Tabela 2. Distribucija bolesnika po polu u odnosu na vrstu terapije

Terapija	Pol		Ukupno	
	Muski	Zenski		
Diklofen	N	10	20	30
	%	33.3%	66.7%	100.0%
TENS+Diklofen	N	14	16	30
	%	46.7%	53.3%	100.0%
Laser+Diklofen	N	9	21	30
	%	30.0%	70.0%	100.0%
Svega	N	33	57	90
	%	36.7%	63.3%	100.0%

Hi-kvadrat testom nije dobijena statistički značajna razlika između grupa ($\chi^2=2,010$; $p=0,366$).

Tabela 3. Distribucija bolesnika po zanimanju u odnosu na vrstu terapije

Terapija	Zanimanje			Ukupno	
	Radnik	Penzioner	Domaćica		
Diklofen	N	14	14	2	30
	%	25.9%	41.2%	100.0%	33.3%
TENS+Diklofen	N	18	12	0	30
	%	33.3%	35.3%	0.0%	33.3%
Laser+Diklofen	N	22	8	0	30
	%	40.7%	23.5%	0.0%	33.3%
Svega	N	54	34	2	90
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Hi-kvadrat testom nije dobijena statistički značajna razlika između grupa ($\chi^2=7,425$; $p=0,115$).

Tabela 4. Bol u ispitivanim grupama pre i posle terapije

Terapija	\bar{x}	SD	N	
Bol pre Th	Diklofen	84.33	4.82	30
	TENS+Diklofen	85.77	4.70	30
	Laser+Diklofen	88.23	4.16	30
	Total	86.11	4.80	90
Bol posle Th	Diklofen	30.60	8.96	30
	TENS+Diklofen	18.53	4.33	30
	Laser+Diklofen	10.23	3.23	30
	Total	19.79	10.31	90

Tabela 5. Poređenje bola između grupa Sidakovim testom

Merenje	(I) Terapija	(J) Terapijski protocol	Prosečna razlika (I-J)	P
1	Diklofen	TENS+Diklofen	-1.433	.539
		Laser+Diklofen	-3.900	.004
	TENS+Diklofen	Laser+Diklofen	-2.467	.114
2	Diklofen	TENS+Diklofen	12.067	.000
		Laser+Diklofen	20.367	.000
	TENS+Diklofen	Laser+Diklofen	8.300	.000

Tabela 6. Poređenje bola pre i posle terapije unutar grupa Sidakovim testom

Terapija	(I) Merenje	(J) Merenje	Prosečna razlika (I-J)	P
Diklofen	1	2	53.733	.000
TENS+Diklofen	1	2	67.233	.000
Laser+Diklofen	1	2	78.000	.000

Iz Tabele 4 i 5 se vidi da su prosečne vrednosti bola posle terapije u svim grupama bile niže nego pre terapije.

Analizom varijanse za ponovljena merenja dobijena je visoko statistički značajna razlika u bolu bolesnika po faktoru Merenje ($F_{\text{merenje}}=7727,064$; $p<0,001$) i po faktoru Terapija ($F_{\text{terapija}}=32,926$; $p<0,001$) kao i u interakciji oba faktora ($F_{\text{merenje} \times \text{terapija}}=86,570$; $p<0,001$).

Iz Tabele 5. se vidi da je posle terapije dobijena visoko statistički značajna razlika između grupe Laser+Diklofen i grupa TENS+Diklofen i Diklofen kao i između grupa TENS+Diklofen i Diklofen. Najbolji rezultati su u grupi Laser+Diklofen.

Iz tabele 5 i 6 se vidi da je dobijena visoko statistički značajna razlika u bolu pre i posle terapije u svakoj od ispitivanih grupa.

DISKUSIJA

Bol u vratu postaje sve češći u celom svetu. Ona ima značajan uticaj na pojedince i njihove porodice, zajednice, zdravstvene sisteme i preduzeća. Postoji značajna heterogenost između bola u vratu i epidemioloških

studija, zbog čega je teško uporediti podatke iz različitih studija. U toku jedne godine prema raspoloživim studijama učestalost bola u vratu kreće se između 10,4% i 21,3%. Veća učestalost je kod kancelarijskih i kompjuterskih radnika. Ukupna prevalenca bola u vratu u opštoj populaciji kreće se između 0,4% i 86,8% (znači: 23,1%). Na godišnjem nivou učestalost se kreće od 4,8% do 79,5% (znači: 25,8%). Učestalost je generalno veća u zemljama sa visokim prihodima u poređenju sa niskim i srednjim prihodima, a takođe veća u urbanim sredinama u poređenju sa ruralnim sredinama. Većina studija ukazuje na veću učestalost bola u vratu među ženama i povećan rizik od razvoja bola u vratu u starosnoj grupi od 35-49 godina, a nakon čega počinje da opada rizik od novih bolnih epizoda.

Analiza naših ispitanika pokazuje da je prosečna starost 58.4 godine sa standardnom devijacijom 10.25. Najmlađi ispitanik je imao 39, najstariji 79 godina. Učestalost prema polu odgovara podacima iz dosadašnjih istraživanja, tako da smo imali muških 36,7%, a ženskih 63,3% pacijenata. Prema zanimanju najučestalija je grupa „radnik“ 60%, grupa „penzioner“ 38% i „domaćice“ 2%.

Analiza bola kod pacijenata u našoj studiji pre i posle terapije pokazuje visoko statistički značajnu razliku u bolu pre i posle terapije u svakoj od ispitivanih grupa na nivou 0.0001. Najbolji rezultati su dobijeni u grupi „laser + diklofen“.

Laser male snage (LLLT) koristi lasersko zračenje da pomogne oporavak tkiva, ublaži bolove, a kroz stimulaciju akupunkturnih tačaka. LLLT je neinvazivna, bezbolna, a lako primenljiva. Učestalost neželjenih efekata je niska i slična kao kod placeba. Nema izveštaja o neželjenim posledicama laser terapije. Pored bola kod cervikalnog sindroma potrebno je delovati u smislu prevencije, odnosno analize radnog mesta i drugih predisponirajućih faktora za pojavu bolnih epizoda. To se kod pacijenata kod kojih se često javljaju epizode pogoršanja savetuje ergonomska edukacija ili promena radnog mesta. Kod većine pacijenata sa bolom u vratu, uzrok je loše držanje tela. Male promene u uobičajenim dnevnim aktivnostima mogu biti korisne da se izbegne ili ublaži bol i/ili napetost u vratnom delu kičme³¹.

Za bolove u vratnom delu kičme okrivljuju se različiti faktori i mogu se svrstati na sledeći način: loše držanje tela - loš posturalni stav i preopterećenje aktivnih mišićnih struktura u vratnoj regiji, povrede, dugotrajno sedenje i rad za kompjuterom, fizička neaktivnost, profesionalna izloženost u radnom procesu, dizanje tereta, vibracioni stresovi i dr.

Cervikalni akutni sindrom je veoma značajan klinički sindrom jer kod osoba u najproduktivnijem životnom dobu ometa kako životnu tako i radnu sposobnost. Zbog čestih recidiva dovodi do značajnih ne samo medicinskih nego i socioekonomskih problema, odsustvovanje sa posla i veliki troškovi lečenja. Kako varijabilnost etioloških uzroka i kliničke slike ne daju u kliničkom pregledu dovoljno informacija to se troškovi povećavaju kroz dodatne sofisticirane tehnike savremene dijagnostike.

Sa društveno ekonomskog aspekta značajno je da uspešniji tretman daje i značajne uštede kako medicinskih direktnih troškova tako i ostalih pratećih finansijskih gubitaka usled odsustva sa posla. Rezultati istraživanja treba da doprinesu opravdanosti primene lasera male snage kod pacijeneta sa akutnim cervikalnim sindromom i doprinesu boljem kvalitetu života kod ovih pacijenata.

ZAKLJUČAK

1. Cervikalni sindrom je učestalo oboljenje i to kod osoba preko 50 godina. Analiza naših ispitanika pokazuje da je prosečna starost 58.4 godine sa standardnom devijacijom 10.25. Najmladji ispitanik je imao 39, najstariji 79 godina.

2. Učestalost prema polu odgovara podacima iz dosadašnjih istraživanja, tako da smo imali muških 36,7%, a ženskih 63,3% pacijenata. Prema zanimanju najučestalija je grupa „radnik“ 60%, grupa „penzioner“ 38% i „domaćice“ 2%.

3. Analiza bola kod pacijenata pre i posle terapije pokazuje visoko statistički značajnu razliku u bolu pre i posle terapije u svakoj od ispitivanih grupa na nivou 0.0001. Najbolji rezultati su dobijeni u grupi „laser + diklofen“.

LITERATURA

- Bošković K, Zamurović A, Stojanović R. Treatment of painless symptoms of cervical syndrome by physical procedures. *Acta Rheum Belgrad* 1999;29(1):18-28.
- Jevtić M., Klinička kineziterapija, Med. Fak, Kragujevac, 2006.
- Melzack R.. From the gate to the neuromatrix. *Pain*. 1999 Aug;Suppl 6:S121-6.
- Travell & Simons: Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual; Vol. II- Lower Extremities, First Edition - Williams&Wilkins: 1992.
- Hashmi JT, Huang YY, Sharma SK, Kurup DB, De Taboada L, Carroll JD, Hamblin MR. Effect of pulsing in low-level light therapy. *Lasers Surg Med*. 2010 Aug;42(6):450-66. doi: 10.1002/lsm.20950.
- Hoy DG, Protani M, De R, Buchbinder R. The epidemiology of neck pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010 Dec;24(6):783-92. doi: 10.1016/j.berh.2011.01.019.
- Côté P, Cassidy JD. The epidemiology of neck pain. In Lawrence DJ, Cassidy JD, McGregor M, Meeker WC, Vernon HT (Ed.) *Advances in Chiropractic*. Vol.4, Mosby, St-Louis, 1997.
- Bovim G, Schrader H, Sand T. Neck pain in the general population. *Spine* 1994; 19:1307-1309.
- Guez M, Hildingsson C, Nilsson M, .The prevalence of neck pain: a population-based study from northern Sweden *Acta Orthop Scand*. 2002 Aug;73(4):455-9.
- Lazović M., Devečerski G., Švirtlih I., Metode vizuelizacije u dijagnostici oboljenja i povreda kičmenog stuba, Zbornik radova, Kongres fizijatara Srbije i Crne Gore, 2004, 2: 34-35.
- Simons, Travell & Simons: Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual; Vol. I- Upper Half of Body; Second Edition - Williams&Wilkins: 1999
- Ephraim K Brenman., FDA Approves Cymbalta for Chronic Musculoskeletal Pain." Edited by, DO on March 01, 2007
- Moll J.: Krankengymnastik, 55 (2003) 3: 404-411.

14. Schreiber-Wilnow K.: *Körper-Selbst-und Gruppenerleben in der stationären Konzentrativen Bewegungstherapie*. Psychosocial-Verlag Bremen, 1999.
15. Schor R. und N. Copelmann: *Chronische Ruckenschmerzen in Zusammenhang mit belastenden Lebensereignissen*, *Das Schmerz* (1992) 6: 110-120, Springer Verlag Munchen
16. Handwerker, H.O. and Kobal, G. *Psychophysiology of experimentally induced pain*. *Physiol. Rev.*, 1993, 73: 639-671.
17. Handwerker, H.O. and Reeh, P.W. *Pain and inflammation*. In: M.R. Bond, J.E. Charlton and C.J. Woolf (Eds.), *Proceedings of the VIth World Congress on Pain*. Elsevier, Amsterdam, 1991, pp. 59-70.
18. Kostić. O.: *Fizikalna medicina i rehabilitacija*, Med. Fak. Niš, 2002.
19. Kostović I, Judaš M. *Temelji neuroznanosti*. Zagreb: MD 1997.
20. Ronald Melzack, Patrik D.Wall., *Pain Mechanismus: A New Theory*, *Science, New Series*, Vol. 150, No. 3699 (nov, 1965), 971-979.
21. Hans Walter Striebel, *Therapie chronischer Schmerzen: ein praktischer Leitfaden; mit 16 Tabellen*, Schattauer Verlag, 2002.
22. Alexandre S. Quevedo and Robert C. Coghill., *Attentional Modulation of Spatial Integration of Pain: Evidence for Dynamic Spatial Tuning* Department of Neurobiology and Anatomy, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina 27157-1010.
23. Kroeling P, Gross A, Houghton PE, *Electrotherapy for neck disorders*. *Cervical Overview Group Cochrane Database Syst Rev*. 2005;
24. Schmidt, R.F., Schaible, H.-G.: *Modulation of nociceptive information at the presynaptic terminals of primary afferent fibers*. In: *Presynaptic Inhibition and Neural Control* (Rudomin P., Romo, R., Mendell, L. eds), pp 424-449. New York: Oxford University Press, 1999.
25. Schmidt, R.F., Langohr, H.D., Klotz, J.M., Berlitz, P.: *Kopf-und Gesichtsschmerzen*. In: Berlitz, P. (Hrsg.) *Klinische Neurologie*, Heidelberg: Springer pp 591-633
26. Kojović Z. Mihajlović V. Sivački-Žitnik S. *Medikamentna terapija bola u leđima i vratu*, *Zbornik radova, 4 kongres fizijatra Srbije i Crne Gore*, 2004. 2:34-53
27. Conić. Ž.: *Osnovi fizikalne medicine i rehabilitacije*, Naučna knjiga, Beograd, 1980.
28. Konečni. J.: *Klinička reumatologija*, Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb, 1984.
29. A Binder. *Neck pain*. *Clin Evid* 2002;8:232-34.
30. A Binder. *Neck pain*. *Clin Evid Concise* 2004;11:1534-50.
31. American Academy of Family Physicians. *Family Health & Medical Guide*. Dallas: Word Publishing; 1996.
32. Jevtić. M., *Fizikalna medicina I rehabilitacija*, Med. Fak. Kragujevac, 1999.
33. Konstantinović, Lj., Antonić, M., Brdarenski, Z. (1997): *Kombinacija terapije laserom niske snage i lokalne infiltracije kortikosteroida u tretmanu radijalnog epikondilitisa humerusa*, *Vojnosanit Pregl*, 54(5): 459-63.
34. Krasheninckoff, M., Ellitsgaard, N., Rogvi-Hansen, B., Zeuthen, A., Harden, K., Larsen, R., Gaardbo, H. (1994): *No effects of low power laser in lateral epicondylitis*. *Scand J Rheumatol* 23(5): 260-3.
35. Lazović, M. (1997): *Laseroterapija*. *Evropski centar za mir i razvoj (ECPD)*. Univerzitet za mir Ujedinjenih Nacija. str.
36. Simunović, Z. (1996): *Low level laser therapy with trigger points technique: a clinical study on 243 patients*. *J Clin Laser Med Surg*. 14(4): 163-7.
37. Tam, G. (1999): *Low power laser therapy and analgesic action*. *J Clin Laser Med Surg*, 17(1): 29-33.
38. Vasseljen, O., Hoeg, N., Kjelstad, B., Johnsson, A. (1992): *Low level laser er versus placebo in the treatment of tennis elbow*. *Scand J Rehabil Med*. 24(1): 37-42.
39. Shiroto C et al: *Retrospective study of diode laser therapy for pain attenuation in 3635 patients: Detailed analysis by questionnaire*. *Laser Therapy*. 1989; 1(1): 41.

ENGLISH

LASERTHERAPY OF PAIN IN ACUTE CERVICAL SYNDROME

Minić S.¹, Ivković S.²

¹ State HIF Branch K. Mitrovica

² Centar of rehabilitation ZC K. Mitrovica

SUMMARY

Cervical syndrome comprises a group of different diseases and disorders whose common symptom of pain is the cervical region with or without irradiation. In the general population, about the two-third of all people throughout lifetime has pain in the cervical spine. The most common occurrence is in the middle age (30-50 years). The cervical syndrome is present in a ratio of 1:6 if a pain syndrome is localized in the entire spine, and in the ratio of 1:4.5 in speaking of the lumbar spine. The cervical pain syndrome is present in 8% of cases of all painful conditions of the locomotor apparatus. Female sex is more affected by almost 2 times. The main objective of

this research is in connection to acute cervical syndrome. The effects of application of a low power laser prescribed as additional therapy NSAID (non-steroidal anti-inflammatory drugs) on the subjective reactions of the patient (pain) are examined. The methodology comprise three groups of patients with 30 patients, including a group that has taken only a diclofenac, and a second group that, in addition to a diclofenac, has taken in a TENS therapy (transcutaneous electronerve stimulation) and a third group that, in addition to a diclofenac intake, has had the LLLT (low level laser therapy). The results obtained after therapeutic program that lasted 21 days are the following: a cervical syndrome is a common disease in patients over 50 years. In conclusion, it can be said that the application of diclofenac (NSAID) combined with LLLT, is the most optimal therapeutical concept in acute cervical syndrome.

Keywords: pain, cervical syndrome, low power laser (LLL - Low Level Laser Therapy)

LOŠE ŽIVOTNE NAVIKE - FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK OSTEOPOROZE

AUTORI

Petković Z.¹, Mirković J.², Novaković T.¹, Milinić S.¹, Smiljić Lj.¹, Nestorović V.³, Trajković R.², Fajertag M.⁴, Kostić-Inić B.⁵

¹ Interna klinika, Medicinski fakultet u Prištini, Kosovska Mitrovica

² Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet, Kosovska Mitrovica

³ Institut za fiziologiju, Medicinski fakultet u Prištini, Kosovska Mitrovica

⁴ Zdravstveni centar Kosovska Mitrovica

⁵ Dom zdravlja Gračanica

SAŽETAK

Osteoporoza se definiše kao sistemski skeletni poremećaj sa smanjenom koštanom masom i mikroarhitekturnim oštećenjem koštanog tkiva. Faktori rizika su pojave koje znatno menjaju očekivani apsolutni rizik, odnosno verovatnoću pojave bolesti u određenoj populaciji. Starenje i pušenje su najčešće navodjeni faktori rizika za razvoj osteoporoze. Cilj našeg rada bio je da utvrdi najčešće prisutne faktore rizika za nastanak osteoporoze. U našem istraživačkom radu je obradeno ukupno 88 bolesnika koji su podeljeni u dve grupe prema broju popušanih cigareta i dužini pušačkog staža. Rezultati su pokazali da faktori rizika: loše životne navike (pušenje i uzimanje kafe), su značajno zastupljeni kod pacijenata obolelih od osteoporoze. Kako bi smo blagovremeno sproveli lečenje, zaključili smo na osnovu dobijenih rezultata, da je potrebno aktivno tragati za faktorima rizika odgovornim za nastanak osteoporoze.

ključne reči: osteoporoza, faktor rizika, loše životne navike

UVOD

Osteoporoza se definiše kao sistemski skeletni poremećaj sa smanjenom koštanom masom i mikroarhitekturnim oštećenjem koštanog tkiva. Kao posledica toga dolazi do snižene otpornosti kostiju što predstavlja predisponirajući faktor za nastanak fraktura [1].

Smatra se da 10% svetske populacije boluje od osteoporoze, što je 2002. god. u Evropi, Japanu i SAD iznosilo više od 75 miliona [2].

Čvrstina kosti se odnosi na dve komponente: kvalitet i kvantitet kosti. Kvalitet kosti podrazumeva veličinu kosti, mikro i makroarhitekturu kosti, metabolizam u kostima, sastav kosti (mineralizacija, mikrofrakture, kolagene veze), a kvantitet predstavlja masu (mineralnu gustinu) kosti, koja predstavlja stepen mineralizacije po jedinici površine i zapremine kosti [2].

Faktori rizika za nastanak osteoporoze su: godine starosti, dužina menopauze, rana menopauza, upotreba glikokortikoida, hipertireoza, hiperparatireoidizam, bubrežna insuficijencija, upotreba antikonvulzivne terapije, porodična anamneza za prelom, nizak BMD (bone mineral densiti), smanjenje telesne visine, nedovoljan unos kalcijuma i loše životne navike u ishrani, odnosno, konzumiranje kafe, alkohola i pušenje cigareta.

Pušenje cigareta je danas jedan od najvažnijih uzroka morbiditeta i ranog mortaliteta na koji se može uti-

cati preventivnim merama kako u razvijenim, tako i u nerazvijenim zemljama sveta. U kombinaciji sa ugljenmonoksidom i katranom, koji se nalaze u dimu cigareta, nikotin predstavlja ozbiljan rizik za oboljevanje od kardiovaskularnih bolesti, neoplazmi, hronične obstruktivne bolesti pluća (HOBP). Pušenje se takođe dovodi u vezu sa povećanim rizikom od leukemije, karcinoma kolona i prostate, karcinoma dojke u žena u postmenopauzi, osteoporoze i Alzheimer-ove bolesti [3].

U većim dozama nikotin inhibiše simpatičke ganglije i prouzrokuje sniženje krvnog pritiska, kao rezultat blokade parasimpatičkih ganglija aktivnost muskulature creva i bešike se smanjuje. Nikotin stimuliše (i perifernim i centralnim mehanizmom) lučenje antidiuretčkog hormona, hormona rasta, ACTH, kortizola, prolaktina, serotonina i beta-endorfina. Takođe, smanjuje apetit i dovodi do smanjenja telesne težine. Pušenje duvana snižava i nivo estrogena u žena, verovatno ubrzavajući hidroksilaciju estradiola: rizik za razvoj osteoporoze je povećan.

Duvanski dim se sastoji od različitih hemijskih supstanci koje mogu da deluju toksično direktno ili indirektno. Nikotin je danas na drugom mestu po potrošnji, iza kofeina, u grupi centralnih stimulanasa, a iza alkohola u grupi supstancije koje izazivaju zavisnost. Dokazano je da [4] kod pušača dolazi do povećanja plućne elastaze i snižavanja aktivnosti alfa 1-antitripsina [5]. Kod pušača se nalaze i morfološke promene na krvnim sudovima.

KORESPONDENT

ZLATICA PETKOVIĆ

Interna klinika, Medicinski fakultet u Prištini, Kosovska Mitrovica

✉ zlaticamirkovic@gmail.com

Smatra se da pušenje učestvuje u nastajanju bronhiektazija, emfizema, bronhitisa, različitog stepena respiratorne insuficijencije, hipoksije, utiče na krvni pritisak [6] kao i na koštani sistem, odnosno, pušenje je jedan od faktora rizika za nastanak osteoporoze.

Prema definiciji, osteoporoza je skeletno oboljenje koje se karakteriše poremećenom čvrstinom (snagom) kosti usled čega je povećan rizik od preloma. U aktivnih i pasivnih pušača, dva do četiri puta je veći rizik za nastanak frakture kuka, ručnog zgloba i kičmenih pršljenova, u odnosu na nepušače [3].

Kada govorimo o osteoporozi pre svega mislimo na posledice-prelome kosti, koji su glavna odrednica osteoporoze, pa su i dijagnostičke i terapijske mere usmerene ka prelomu [7].

CILJ RADA

Naše istraživanje imalo je za cilj da analizira loše životne navike, u načinu ishrane, kao faktore rizika za nastanak osteoporoze, što može biti dobar osnov za prevenciju i racionalno lečenje.

MATERIJAL I METODE

Ovim istraživanjem obuhvaćeno je 61 bolesnik, ženskog pola, različite starosti, kod kojih je kliničkim pregledom, laboratorijskim metodama istraživanja i osteodenzitometrijskim nalazom potvrđena dijagnoza osteoporoze i 27 bolesnika mlađe životne dobi (starosti 20-30 godina), koji su činili kontrolnu grupu. Za svakog bolesnika formiran je upitnik sa opštim podacima o bolesniku, anamnestičkim podacima, kliničkim nalazom, podacima laboratorijskih nalaza, podacima o načinu ishrane i broju dnevo popušanih cigareta i dužini pušačkog staža i osteodenzitometrijski nalaz.

Merenje koštane mineralne gustine (bone mineral density- BMD) vršeno je na densitometru marke Hologic, pri čemu je radjen anteroposteriorni snimak lumbalnih pršljenova L1-L4, metodom dvoenergetske absorpcionometrije X zracima.

Obim i struktura podataka bili su potreban i dovoljan uslov da uz primenu adekvatne analize daju validne rezultate. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Testiranje značajnosti izvršeno je na nivou verovatnoće $p < 0.05$, što je potrebno i dovoljno u medicinskom naučno istraživačom radu.

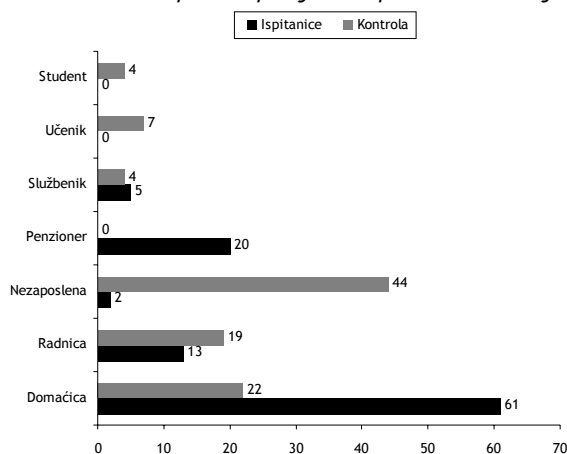
REZULTATI

Raspored pacijenata u ispitivanoj i kontrolnoj grupi po intervalima starosne dobi prikazan je u Tabeli 1.

Najmanji broj ispitanika radne grupe (3,28%) bio je starosne dobi od 31 do 40 godina, a najveći broj (47,54%) bio je starosne dobi od 51 do 60 godina. Dok je u kontrolnoj grupi najveći broj ispitanika bio je starosne dobi od 21 do 30 godina (66,67%).

Prosečna starosna dob u ispitivanoj grupi bila je $56,0 \pm 8,27$, a u kontrolnoj grupi $23,9 \pm 4,25$ godina, dok je prosečna starost svih ispitanica bila $45,96 \pm 16,74$ godine, odnosno $p < 0,001$.

Grafikon 1. Raspodela pacijenata prema zanimanju



Raspodela pacijenata po prisutnim faktorima rizika (pušenje cigareta, konzumiranje kafe i alkohola), pokazuje da je vrlo mala verovatnoća da pacijenti sa osteoporozom, izuzev konzumiranja alkohola, nemaju ni jedan od ovih faktora rizika u anamnezi. Samo u pojedinim slučajevima zabeležena je ova pojava, bez obzira na grupu i starosnu dob pacijenata.

Konzumiranje alkohola, kao pojedinačnu pojavu, pokazuje Grafikon 2. Ni u ispitivanoj ni u kontrolnoj grupi nije bilo bolesnica koje konzumiraju alkohol.

Od ukupnog broja bolesnica u ispitivanoj grupi, iz tabele 3, vidi se da 48 (78,69%) bolesnica konzumira kafu, a daleko manje, svega 21,31% ne konzumira kafu. Dok u kontrolnoj grupi od ukupnog broja, 20 bolesnica (74,07%) konzumira, a svega 7 bolesnica (25,93%) ne konzumira kafu.

Tabela 1. Osteoporoza i godine starosti

Starosne grupe	Ispitanici		Kontrola		Ukupno		Statistička značajnost
	Br.	%	Br.	%	Br.	%	
11-20	0	0.00	8	29.63	8	9.09	t prop.=3.31; p<0.001
21-30	0	0.00	18	66.67	18	20.45	t prop.=7.21; p<0.001
31-40	2	3.28	1	3.70	3	3.41	t prop.=0.097; p>0.05
41-50	14	22.95	0	0.00	14	15.91	t prop.=4.23; p<0.001
51-60	29	47.54	0	0.00	29	32.95	t prop.=7.37; p<0.001
61-70	15	24.59	0	0.00	15	17.05	t prop.=4.42; p<0.001
71-80	1	1.64	0	0.00	1	1.14	t prop.=1.0; p>0.05
UKUPNO	61	100.00	27	100.00	88	100.00	
$\bar{X} \pm 1SD$	56.0 ± 8.27 D=0.39; p<0.01		23.9 ± 4.25 D=0.67; p<0.01		45.96 ± 16.74 D=0.96; p<0.001		

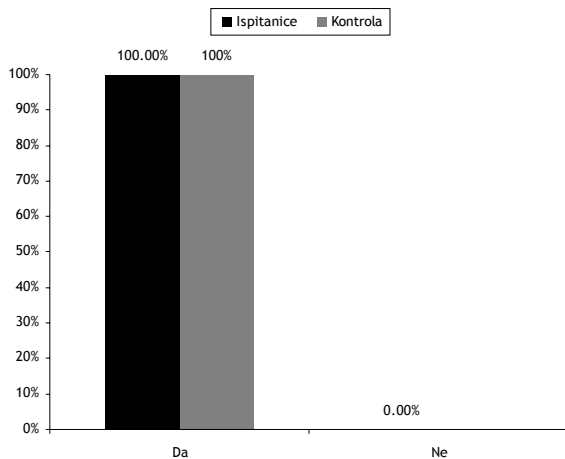
Tabela 2. Osteoporozna i pušenje cigareta

Pušenje cigareta	Ispitanici		Kontrola		Ukupno		Statistička značajnost
	Br.	%	Br.	%	Br.	%	
Da	14.00	22.95	7.00	25.93	21.00	23.86	t prop.=0.29; p>0.05
Ne	47.00	77.05	20.00	74.07	67.00	76.14	t prop.=0.29; p>0.05
UKUPNO	61.00	100.00	27.00	100.00	88.00	100.00	
	D=0.27; p<0.01 X ² =0.009; p>0.05		D=0.24; p>0.05		D=0.0297; p>0.05		

Tabela 3. Osteoporozna i konzumiranje kafe

Konzumiranje kafe	Ispitanici		Kontrola		Ukupno		Statistička značajnost
	Br.	%	Br.	%	Br.	%	
Da	48	78.69	20	74.07	68	77.27	t prop.=0.45; p>0.05
Ne	13	21.31	7	25.93	20	22.73	t prop.=0.45; p>0.05
UKUPNO	61	100.00	27	100.00	88	100.00	
	D=0.28; p<0.01 x ² =0.04; p>0.05		D=0.24; p>0.05		D=0.046; p>0.05		

Grafikon 2. Osteoporozna i konzumiranje alkohola



Značaj uticaja faktora rizika u etiogenezi osteoporozne, nametnula je potrebu da se njihov pojedinačni uticaj između grupa razmotri preko analize relativnog rizika. Ovakav način analize faktora rizika potvrdio je prethodne zaključke o visokoj zastupljenosti onih faktora čija se incidenca nije značajno razlikovala između grupa.

DISKUSIJA

Iako anamneza i fizički pregeled nisu dovoljni za dijagnozu osteoporozne, veoma su značajni u procesu skrininga jer otkrivaju faktore rizika koji ukazuju na potrebu daljeg ispitivanja bolesnika.

U osnovi patogeneze primarne osteoporozne je deficit estrogena i proces starenja. Sekundarna osteoporozna je posledica endokrinih poremećaja kao što su hiperparatireoidizam, hiperkorticizam ili hipertireozna. Dugotrajna imobilizacija, fizička neaktivnost ili hronična upotreba lekova koji utiču na metabolizam kosti, mogu izazvati sekundarnu osteoporoznu.

U pogledu starosne dobi bolesnica obolelih od osteoporozne, naša istraživanja su u korelaciji sa rezultatima drugih autora [9,10,11]. U našem radu prosečna starosna dob u ispitivanoj grupi bila je 56,0±8,27, a u kontrolnoj grupi 23,9±4,25 godina, dok je prosečna starost svih ispitanica bila 45,96±16,74 godine. Osteoporozna

kod žena se dovodi u vezu sa nedostatkom estrogena koji u fiziološkim uslovima povoljno deluju na čuvanje koštane mase. Estrogeni podstiču lučenje kalcitonina koji povećava apsorpciju kalcijuma u crevima, podstiču stvaranje i lučenje faktora rasta, deobe osteoblasta i stvaranje koštanog matriksa. Estrogeni koče stvaranje prostaglandina PGE2, interleukina 1B iz monocita i tumorskog nekrozijućeg faktora citokina koji izazivaju resorpciju koštanog tkiva.

Aktuelna istraživanja potenciraju važnost različitih obeležja ispitanika, pa je tako proizašla potreba da se ispita, da li profesija ili nivo obrazovanja igra određenu ulogu u nastanku osteoporozne. Naša studija je pokazala ovu povezanost sa godinama starosti obolelih u ispitivanoj grupi. Testiranjem razlika u raspodelama pacijenata ispitivane i kontrolne grupe po zanimanju, odnosno stepenu obrazovanja, utvrđuje se da između grupa ima značajne razlike. Iz grafikona 1 se vidi da su izrazito najveći broj bolesnica sa osteoporozom po zanimanju domaćice, odnosno od ukupnog broja ispitanica bilo je 37 domaćica, što čini 60,66%. Sledeća kategorija zanimanja su penzionerke i to 12 bolesnica, odnosno 19,67%. Gubitak koštane mase počinje posle tridesete godine života. Pored genetskih, mehaničkih i hormonalnih faktora na gubitak koštne mase utiče i način života, ishrane, pušenje cigareta, konzumiranje alkohola, manjak kalcijuma i mala telesna težina. Utvrđena je povezanost osteoporozne i poslova vezanih za dugo sedenje, odnosno za fizičku neaktivnost, pa se zanimanje može uzeti u razmatranje kao doprinoseći faktor u nastajanju osteoporozne.

Alternativno, kao indikator socio-ekonomskog statusa, edukacija može biti marker ostalih faktora koji mogu uticati na rizik za osteoporoznu, kao na primer način ishrane, loše životne navike [12,13,14]. Značajan faktor rizika na koji se može uticati je pušenje [8] koje je u ne tako velikom procentu zastupljeno i kod naših ispitanica. Na Tabeli 2. se jasno vidi da je osteoporozna zastupljenija kod nepušača (47 bolesnica) ili 77,05% od ukupno broja obolelih u ispitivanoj grupi. U kontrolnoj grupi bilo je 20 nepušača ili 74,07%.

Brojna istraživanja su pokazala da je ACE u krvi pušača veoma povećan. Navodi se da je toksično delovanje produkata duvanskog dima na ljudski organizam neosporno, a samim tim je dokazano da duvan izaziva povećane vrednosti ACE u krvi pušača. To pove-

ćanje je utoliko veće ukoliko se radi o osobama koje puše veći broj cigareta kroz duži vremenski period. Ako uporedimo domaću literaturu sa svetskom, o uticaju duvanskog dima na povećane vrednosti ACE u serumu, možemo reći da ovaj problem nije dovoljno naučno obradjen. Radovi koji postoje u svetu i kod nas najčešće se tretiraju kao udruženost štetnih agenasa i pušenja za osteoporozu.

Kada se posmatraju faktori rizika za pojavu osteoporoze, pušenje se svrstava u grupu loših životnih navika kao i konzumiranje alkohola i kafe, ali predstavljaju ujedno i faktore na koje se može uticati. Većina pušača navodi jedan ili više ozbiljnih pokušaja da prestanu sa pušenjem. Faktori koji utiču na uspešnost su: pušenje manjeg broja cigareta, korišćenje manjih količina kafe i alkohola, i viši soioekonomski status. Veći nivo samopouzdanja, odsustvo stresnih situacija, takodje mogu imati značaja u uspešnom odvikavanju od pušenja cigareta. Rezultati našeg istraživanja potvrđuju činjenicu da je konzumiranje kafe faktor rizika za nastanak osteoporoze, veliki broj naših ispitanica konzumira kafu, odnosno, 48 (78,69%) u studijskoj grupi i 20 bolesnica (74,07%) u kontrolnoj grupi.

Kao i pušenje, konzumiranje kafe pripada grupi stečenih faktora rizika, kao posledica neadekvatne ishrane, a na koju se sekundarnom prevencijom može uticati.

Kako se nikotin i alkohol veoma često zajedno konzumiraju, ispitivana je njihova interakcija na životinjama. Studije su pokazale da predhodno davanje alkohola životinjama potencira kardiovaskularne efekte nikotina (porast srčane frekvence i krvnog pritiska). Kako se alkohol i nikotin metabolišu sasvim različitim putevima, smatra se da je ovaj sinergizam aditivnog tipa najverovatnije posledica povećanog oslobadjanja kateholamina. Pretpostavlja se da su pušači koji konzumiraju alkohol mnogo skloniji poremećajima stčanog ritma i iznenadnoj smrti, što je verovatno posledica povećanih

potreba miokarda za kiseonikom usled sinergističke stimulacije kardiovaskularnog sistema [15].

Neki autori smatraju da je alkoholizam veoma značajan za nastanak osteoporoze, ali u našoj grupi ispitanika ovaj faktor rizika nije bio prisutan

ZAKLJUČAK

Naše istraživanje je pokazalo da svi ispitivani faktori rizika, u prvom redu oni na koje se može uticati, nisu zastupljeni sa jednakom statističkom značajnošću i u ispitivanoj i u kontrolnoj grupi.

Ispitivanjem loših navika u ishrani obolelih od osteoporoze, može se reći da je broj popušenih cigareta i dužina pušačkog staža, kao i konzumiranje kafe, od izuzetne važnosti za ukupno zdravlje obolelih.

U istraživačkom radu želeli smo da nadjemo da li je štetnost pušenja kod osteoporoze veća ukoliko se radi o strastvenim pušačima sa dužim pušačkim stažom. Naši rezultati nisu dokazali statističku značajnost udruženosti prisustva osteoporoze i pušenja.

Na osnovu dobijenih rezultata, zaključili smo da je potrebno aktivno tragati za faktorima rizika odgovornim za nastanak osteoporoze, kako bi se blagovremeno sprovela prevencija i adekvatno lečenje bolesnika.

LITERATURA

1. Kanis J, Borgstrom F, De Lart C. et al. Assesment of fracture risk. Osteoporosis internatonal 2005 16 581-0.)sis. Jurnal of Clinical densitometry 2009; 12:135-157.
2. Lewieski EM, Baim S, Bilezikian PJ, Eastell R, Le Boff RM, Miller DP. 2008 Santa Fe Bone Symposium: Update of Osteoporosis. Jurnal of Clinical densitometry 2009; 12:135-157.
3. Mc Phee SJ, Pignone M. General Approach to the Patient; Health Maintenance& Disease Prevention. In: LMjr Tierney, SJ McPhee and MA Papadakis (eds). Current Medical Diagnosis& Treatment, 42 nd edition. Lange Medical Books/Mc Graw-Hill,, Medical Pblishing Division, New York-St. Louis-San Francisco-Auckland-Bogot-Caracas-Lisabon-Madrid-Mexico City-Milan-Montreal-New delhi-sanJuan-Singapore-Sidney-Tokyo-Toronto, 2003;1-17.
4. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. NIH consensus statement 2000;17:9.
5. Janoff A., R.Raju, R. Dearing: Levels of elastaze activity in bronchoalveolar lavage fluids of healthy smokers. Am Rev Respir dis 1983; 127: 540-544.)
6. Dizdarević S, H. Serdarević, N. Cerić: opravdanost odredjivanja alfa1-antiripsina u serumu bolesnika sa opstruktivnim plućnim oboljenjima-osvrt na pušače i nepušače. Plućne bolesti, 1983; 35: 99-102).
7. Janoff A. Biochemical links between cigarette smoking and pulmonary emphysema. J appl Physiol 1983; 25: 285-293.
8. Dimić A, Stanković A, Filipović R. Pušenje kao faktor rizika za osteoporozu. Balneoklimatologija 2004; 28(2):107-107.
9. National Osteoporosis Fondation. Advacacy news @ Updates. At://www.nof.org/advacacy/prevalence).
10. Pilipović N. Dijagnoza osteoporoze. Acta rheum Belgrad 2007; 37(suppl.2): 20-23.
11. Rabitaile J, Yoon PW, Moore CA, Liu T, iryarry delacruz M. prevalence, family historz and prevention of reported osteoporosis in U.S. women. Am J prov Mecl 2008 Jul;35 (1):47-54.
12. Dimić A. Osteoporoza juče, danas, sutra. Acta rheum Belgrad. 2010;40 (2):40-4.
13. Clinican,s qide to prevention and treatment of osteoporosis. National osteoporosis foundation. Washington,2010.

14. Stransky M, Rysava L. Nutrition as prevention and treatment of osteoporosis- *Physiol Res* 2009; 58 Suppl 1: S7-S11.
15. Popovac D. i saradnici: *Bolesti pluća*, Beograd 2004; šesto izdanje: 101-112.

ENGLISH

POOR LIFE HABITS - RISK FACTORS FOR FORMATION OSTEOPOROSIS

Petković Z.¹, Mirković J.², Novaković T.¹, Milinić S.¹, Smiljić Lj.¹, Nestorović V.³, Trajković R.², Fajertag M.⁴, Kostić-Inić B.⁵

¹ Clinic for internal Medicine, Faculty of Medicine in Priština, Kosovska Mitrovica

² Faculty of Medicine in Priština, Kosovska Mitrovica

³ Institut of Physiology, Faculty of Medicine in Priština, Kosovska Mitrovica

⁴ Health Center Kosovska Mitrovica

⁵ Health Center Gračanica

SUMMARY

The use of bone density measurements is of central importance for diagnosis, prognosis and the assessment of treatment of patients with osteoporosis. Risk factors are variables which significantly change expected absolute risk, that is, the probability of variable disease in a certain population. Aging and smoking are the most common listed risk factors for the development of osteoporosis. The aim of our work was to confirm the most common risk factors for osteoporosis. In our research work we have processed a total of 88 smokers who were divided into groups according to the number of cigarettes smoked and the length of smoking. Results showed that risk factors: poor life habits (smoking and use of coffee), are significantly represented in patients with osteoporosis. In order to timely implement treatment, we concluded based on the results, that there is a need to actively look for the presence of risk factors responsible for osteoporosis in our patients.

Keywords: osteoporosis, risk factors, poor life habits

KLINIČKI, DIJAGNOSTIČKI I TERAPIJSKI ASPEKT PLUĆNE EMBOLIJA

AUTORI

Mitić J.¹, Mihailović B.², Smilic Lj.², Marčetić Z.², Lazić S.², Biševac B.², Janković J.³, Stalević Lj.¹, Odalović B.², Smilić T.²

¹ KBC Priština, Gračanica

² Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet, Kosovska Mitrovica

³ KCS - Beograd, Klinika za pulmologiju

KORESPONDENT

JAVORKA MITIĆ

KBC Priština, Gračanica

✉ javorka.mitic@gmail.com

SAŽETAK

Plućna embolija (PE) i venski tromboembolizam su dve kliničke manifestacije jednog entiteta - venskog tromboembolizma. PE najčešće nastaje putem dospelih tromba iz donjih vena, a u 10-15% slučajeva trombi dospevaju iz gornjih vena, odnosno desnog srca. Značaj je uglavnom determinisan učestalošću (1/1000 godišnje u odrasloj populaciji; manje u mlađoj ali je porast značajan sa porastom životne dobi), rizik za mortalitet je značajan i u akutnim i hroničnim bolestima koje su udružene sa ovom kliničkom manifestacijom. Akutna plućna embolija je često fatalna, sa prosečnim mortalitetom oko 30% kod nelečenih. Mnoge smrti nastaju zbog rekurentnih PE unutar prvih nekoliko sati od inicijalnog događaja. U XIX veku, Virhovljević je mehanizam tromboembolizma kategorisao u tri grupe: promene na zidu krvnog suda, redukcija protoka krvi (staza) i promene u sastavu krvi (hiperkoagulabilnost, trombofilija). Savremena interpretacija patogeneze tromboembolizma koja je prerađena odgovara Virhovljevićevom konceptu. U principu tromboembolijski događaji mogu biti i posledica komplikacija individualnih faktora rizika kada je povećan trombotički potencijal.

ključne reči: plućna embolije, venski tromboembolizam

UVOD

Tromboembolija pluća (PE) je česta, ozbiljna i potencijalno fatalna komplikacija koja nastaje kada tromb iz dubokih vena, najčešće donjih ekstremiteta ili karlice, embolizuju plućnu arterijsku cirkulaciju. Ređi izvori tromba su vena cava, duboke vene gornjih ekstremiteta i desno srce. Tromboza dubokih vena je uzrok PE u više od 90% bolesnika, ređi uzroci su vazduh, amnionska tečnost, masno tkivo kod frakture dugih kostiju, septički embolusi, tumorske ćelije, jaja parazita i strana tela.

Jedan ili više činilaca iz Virhovljevićevog trijade su gotovo uvek odgovorni za nastanak venske tromboembolije. Poznavanje faktora rizika povećava mogućnost dijagnostikovanja i sprečavanja PE, mada može nastati u bolesnika bez ikakvih prepoznatljivih predisponirajućih faktora, obično se identifikuju jedan ili više takvih faktora (sekundarna PE). Patogeneza PE je različita i u zavisnosti je od dejstva naslednih (primarnih: faktor V Leiden koji dovodi do rezistencije aktivirani protein C; rezistencija na aktivirani protein C bez faktora V Leiden); mutacija gena za protrombin 20210; deficit antitrombina III; deficit proteina C; deficit proteina S; disfibrinogenemija i deficit plazminogena) ili stečenih (sekundarnih: antifosfolipidni sindrom i hiperhomocisteinemija) faktora rizika. Međutim, u mnogih bolesnika postoji kombinacija trombofilije i stečenih faktora rizika. U oko 20-50% slučajeva venska tromboembolija je idiopatska i javlja se

u bolesnika bez prethodne traume, hirurške intervencije, imobilizacije ili maligniteta.

Opisano je više kliničkih sindroma PE sa različitim manifestacijama i prognozom, koji zahtevaju i različiti terapijski pristup a dva osnovna parametra su:

1. prisustvo ili odsustvo znakova disfunkcije desne komore, i 2. visina arterijskog krvnog pritiska.

Neposredna klinička procena, uz utvrđivanje disfunkcije desne komore i prisustva, odnosno odsustva markera oštećenja miokarda, omogućavaju stratifikaciju na visokorizične (u životno ugroženom stanju- kratkoročni mortalitet >15%) i nevisokorizične bolesnike].

ANAMNEZA I FIZIKALNI PREGLED

Dijagnoza PE je veliki izazov, jer klasični simptomi u mnogim slučajevima nisu prisutni; embolija pluća može da imitira mnoga oboljenja i može postojati zajedno sa njima. Anamnestički najčešći simptom PE u bolesnika bez prethodne kardiorespiratorne bolesti je dispnea. Sinkopa ukazuje na masivnu, po život opasnu PE, kod koje je često odsutan bol u grudima. Pleuralni bol ukazuje na malu distalnu PE, i uz kašalj i hemoptizije upućuje na infarkt pluća. Može postojati tup bol u grudima. Ređe manifestacije PE su neobjašnjiva temperatura, mentalna konfuzija, preskakanje srca ili srčana insuficijencija neobjašnjivog uzroka. Tahipneja i tahikardija su najčešći

znaci PE. Mogu se videti nabrekle vene vrata sa naznačenim talasima A i V, i čuti naglašena plućna komponenta drugog srčanog tona, desnostrani S3 galop i sistolni šum nad trikuspidnim ušćem koji se pojačava u inspirijumu. Auskultatorni nalaz na plućima je najčešće normalan, mada su ponekad prisutni oslabljeno disanje (infarkt pluća) i/ili zviždanje (bronhopneumonija). Hipotenzija i cijanoza ukazuju na masivnu PE. Mogu postojati znaci duboke venske tromboze donjih ekstremiteta (edem, Homanov znak).

DIJAGNOSTIČKI POKAZATELJI PE

D-dimer je specifičan degradacioni produkt fibrina. Povećan nivo D-dimera u plazmi je pokazatelj povećane konverzije fibrinogena u fibrin, međutim povećana proizvodnja fibrina nije specifičan fenomen za venski tromboembolizam (VTE). Povišen nivo D-dimera u plazmi se nalazi samo u pacijenata sa nedavnim tromboembolijskim događajem ali i u drugim kliničkim uslovima kao što su hemoragija, trauma, trudnoća, infekcije, traume, upale, nekroza itd.

Testovi koji se koriste za dijagnostiku D-dimera su mnogobrojni. Specifična monoklonalna antitela se koriste za detekciju fragmenata D-dimera. Metodologija testova koja se koristi oslanja se na enzimsku imunoprecipitacionu tehniku (ELISA) ili lateks aglutinaciju koja je zasnovana na aglutinaciji crvenih krvnih zrnaca i pogodan je za testiranje u krevetu. U principu ELISA ima veću senzitivnost za otkrivanje tromboembolijskih događaja od lateks testova. Nedavno su razvijeni i brzi imunoturbidimetrijski lateks testovi koji pokazuju bolju osetljivost u poređenju sa prethodnim kvalitativnim testovima [8].

Perrier i saradnici [9] izvršili su menadžment studiju kod bolesnika sa sumnjom na VTE koji su hospitalizovani u jedinicama intenzivne nege. Od 444 pacijenata sa kliničkom sumnjom na PE 159 je imalo normalan nivo D-dimera koji je analiziran osetljivom ELISA tehnikom. Ovi pacijenti su praćeni tokom tri meseca bez antikoagulantne terapije; niko nije razvio novi simptomatski tromboembolijski događaj (0%, 95% CI 0-2.3%).

De Groot i autori [10] posmatrali su 66 pacijenta koji nisu dijagnostikovani plućnim skenom, sa malom ili srednjom verovatnoćom i normalnim D-dimerom sa SimpliRED tehnikom (aglutinacija krvi; agen dijagnostika, Adealide, Australia). Jedan pacijent je razvio tromboembolizam u toku prva tri meseca (1.5%, 95% CI 0-8). Slični rezultati su nedavno objavljeni za 91 pacijenta sa niskom kliničkom verovatnoćom i normalnim D-dimerom koji je analiziran novim imunoturbidimetrijskim testom [11].

Perfuziona scintigrafija je praktično neinvazivna tehnička metoda, stepen zračenja je veoma mali i malo je kontraindikacija za izvođenje, zasniva se na kretanju privremeno obeleženih čestica u kapilarima pluća. Uveden je 60-tih godina i od tada igra ključnu ulogu u dijagnostici plućnih embolija. Adekvatna interpretacija perfuzione scintigrafije je uvek bila Ahilova tetiva za tehniku. Često navodi PIOPED studiju (potencijalna istraga plućne embolije) kao najveću potencijalnu studiju za testiranje plućne scintigrafije koja je označila prekretnicu u klasifikaciji skeniranja pluća. Ipak kriterijumi koji su korišćeni za tumačenje zavise u izvesnoj meri od ličnog iskustva i vrlo su složeni i nevalidni. Kriterijumi tumačenja su više puta revidirani i klasifikaciona šema je

podeljena u tri aktuelne kategorije: 1) normalna (praktično isključena PE); 2) velika verovatnoća (čineći PE verovatnom) i 3) nedijagnostikovana (sve ostalo) [12-15]. Visoka verovatnoća obeležava defekt perfuzije u jednom ili više segmenata pluća uz lokalno normalnu ventilaciju pluća ili normalan radiogram pluća. Pozitivna prediktivna vrednost dodatno se povećava ako perfuzioni defekt pokriva manje od dva segmenta sa očuvanom ventilacijom ili normalnim radiogramom kod pacijenata bez kardiopulmonalne istorije bolesti. Glavni problem plućne scintigrafije je da kod jedne polovine do dve trećine pacijenata sa kliničkom sumnjom na PE potrebno dodatno testiranje za definitivnu dijagnozu. Posebno kod pacijenata sa prethodnom hroničnom opstruktivnom bolešću pluća koji imaju nedijagnostikovani scan kao i oni sa postojećom bolešću parenhima pluća. Zato primena CT dijagnostike može da smanji procenat nedijagnostikovane PE ali se tehnika ne koristi u svakodnevnoj praksi [16]. MDCT dijagnostike je popularnija kod pacijenata sa suspektnom plućnom embolijom.

Perfuziono skeniranje je veoma osetljiv u detekciji PE. Negativna prediktivna vrednost kod normalnog nalaza prelazi 99%, a isključenje antikoagulantne terapije kod pacijenata sa normalnom perfuzijom pokazalo se kao bezbednim u praksi. Monreal i saradnici [17] istraživali su ovoj fenomen kod 200 pacijenata i pronašli šest koji su razvili simptome koji ukazuju na PE u toku antikoagulantne terapije kod kojih nije otkriven perfuzioni defekt. Zato je primena novih dijagnostičkih procedura odnosno MDCT dijagnostike kod pacijenata sa suspektnom plućnom embolijom povećana.

CT SCAN predstavlja automatsko sticanje visokokontRASne slike. Kod spiralne CT dijagnostike omogućava skeniranje grudnog koša u jednom dahu čime se eliminišu smetnje sa disajnim pokretima [18]. Spiralnim CT vizuelizuju se plućne arterije najmanje do nivoa segmenta. Multislajnsni ili multidetektor CT (MDCT) ubrzava akviziciju podataka i omogućava bolju sliku plućne vaskulature na perifernom nivou.

Jimenez i saradnici u dizajniranoj protektivnoj studiji su procenjivali prognostički značaj multidetektorne kompjuterizovane tomografije (MDCT) u normotenzivnih pacijenata sa znacima plućne embolije. Saglasni su da je prognostički značaj MDCT dobra na osnovu opisane disfunkcije desnog ventrikula kao i merenja veličine desnog i levog ventrikula kod posmatranih pacijenata [19].

Jimenez i saradnici su u pacijenata sa akutnom PE, ispravnost brzine uopštene procene kao glavne u proceni svrsishodnosti i brzini terapijske strategije. Prognostičke vrednosti disfunkcije desnog ventrikula MDCT u normotenzivnih pacijenata sa plućnom embolijom su oskudne i neadekvatne. Prognostička MDCT studija prikazuje značaj povezanosti između disfunkcije desnog ventrikula procenjenu MDCT-om i drugih markera kardijalne disfunkcije u dužem vremenskom intervalu kod dijagnostikovane plućne embolije, ali ne prikazuje udruženost između MDCT disfunkcije desnog ventrikula i prognoze [20].

Ehokardiografija ima neprocenjivu vrednost u dijagnostikovanju mnogih srčanih i nekoliko vaskularnih poremećaja. Prema tome izgleda logičan i atraktivan test kod mnogih pacijenata sa akutnim bolom u grudima i /ili otežanim disanjem, u kome je plućna embolija jedan od potencijalnih poremećaja. Ehokardiografski se mogu otkriti znaci akutnog opterećenja desne komore priti-

skom (dilatacija i hipokinezija desne komore, trikuspidna regurgitacija, povećanje sistolnog pritiska u desnoj komori < 60mmHg, dilatirana nekolapsibilna donja šuplja vena) koji indirektno ukazuju na plućnu emboliju. Pritom se često viđa udruženost hipokinezije slobodnog zida desne komore i očuvane kontraktilnosti vrha (McConnell-ov znak).

Najdirektniji znak plućne embolije direktna vizuelizacija tromboza u plućnim arterijama. U plućnoj emboliji ima senzitivnost 80% i specifičnost 97% i povećana je sa disfunkcijom desne komore [21]. U poređenju sa CT skenom, osetljivost bila bi samo neznatno niža u ovoj poulaciji [22].

Ribeiro i saradnici su zaključili da disfunkcija desnog ventrikula potvrđuje dijagnozu plućne embolije i da je udružena sa mortalitetom [23].

Grifoni i saradnici su proučavali značaj rane ehokardiografske disfunkcije desnog ventrikula u stratifikaciji rizika kod normotenzivnih pacijenata sa akutnom PE. U studiju je bilo uključeno 209 pacijenata, 31% normotenzivnih pacijenata je imalo disfunkciju desne komore, 10% ovih pacijenata je sa latentnim hemodinamskim oštećenjem i šokom, a 5% pacijenta ima hospitalni mortalitet zbog čega moraju biti brzo tretirani agresivnom terapijom [24].

Plućna angiografija je invazivna dijagnostička tehnika koja se smatra zlatnim standardom u dijagnozi PE. Lekari je često izbegavaju posebno kod pacijenata sa sumnjom odnosno neutvrđenom PE. Ovaj stav je u velikoj meri neopravdan i iracionalan. Tokom poslednjih deset godina, učestalost velikih komplikacija je u stalnom opadanju na < 0.5% u poređenju sa do 2% pre 1990 godine. Loše stanje pacijenata i kontraindikacije onemogućavaju adekvatnu angiografiju u 10-20% bolesnika [25].

Direktan dokaz za prisustvo embolije na angiografiji normalno rezultira i brzinom započinjanja lečenja. Nasuprot tome, normalan angiogram opravdava odsustvo lečenja. Ishod studije ukazuje da rizik od PE u okviru tri meseca kod pacijenata sa kliničkom sumnjom na plućnu emboliju, ali normalan angiogram je <2%, a samim tim i osetljivost je > 98% [26-30].

KLINIČKA FORMA I TOK BOLESTI

Klinička forma i tok plućne embolije dosta su različiti i zavise od lokalizacije i karaktera okluzije, stepena izraženosti arterijskog spazma, rasprostranjenosti tromba, osobenosti arterijskog krvotoka u datoj anatomskoj oblasti i efikasnosti sprovedene terapije. Zbog toga je jasno što se neki slučajevi embolije brzo razvijaju, a drugi prođu sa blagim simptomima ali su i bez simptoma (besimptomatske forme su u oko 5,2% slučajeva) (31).

Skorovi kliničke verovatnoće PE koji se koriste su:

1. Ženeva skor koji uključuje sledeće varijable:

a) predisponirajuće faktore (starost preko 65 godina +1, prethodnu DVT ili PE +3, operaciju ili frakturu unutar mesec dana +2, malignitet +2),

b) simptome (bol u jednoj nozi +3, hemoptizije +1) i

c) kliničke znake (srčana frekvenca od 75-94/min. +3, ≥ 95 /min. +5, unilaterani edem i bol na palpaciju dubokih vena noge +4). Niska klinička verovatnoća za PE je kada je skor od 0-3, srednja kada je skor od 4-10 i visoka kada je ≥ 11 poena).

2. Wells skor koji kao varijable uključuje:

a) predisponirajuće faktore (prethodnu DVT ili PE +1,5, nedavnu operaciju ili imobilizaciju +1,5 i malignitet +1),

b) simptome (hemoptizije +1),

c) kliničke znake (srčana frekvenca > 100/min. +1,5, klinički znaci za DVT +3) kao i

d) drugu dijagnozu, manje verovatna od PE je +3 poena). Klinička verovatnoća tri nivoa je niska kada je totalni skor 0-1, srednja od 2-6 i visoka ≥ 7 poena, a dva nivoa: PE nije verovatna kada je skor od 0-4 i PE je verovatna kada je skor >4 poena.

Prognotička procena je potrebna istovremeno sa dijagnozom plućne embolije kao i procena rizika radi satisfakcije bolesti kao i odluke o terapijskom tretmanu. Na osnovu nekoliko budućih kohortnih studija, najnovije Evropske smernice predložile su model koji integriše kliničke i laboratorijske testove (ESC) [32]. Ovaj model prognostički kategorise pacijenta u skladu sa individualnom procenom ranog umiranja u plućnoj emboliji, a pacijente sa visokim rizikom (rizik rane smrtnosti veća od 15%), karakteriše klinički značajan šok ili hipotenzija i ne visokog rizika bolesnika prema prisustvu disfunkcije desne komore, vrednosti natriuretskih peptida ili ehokardiografije, ili miokarda što se određuje nivoom troponina u plazmi.

Pored toga, rezultati većine studija koji podržavaju korišćenje biomarkera i ehokardiografije nisu prilagođeni onima sa oskudnim kliničkim nalazom [33]. U poslednjih nekoliko godina, drugi prognostički modeli na osnovu raspoloživih rutinskih kliničkih parametara su razvijeni [34,35]. Posebno koji su interno [35] eksterno [36-38] provereni i pokazuju dobru prognostičku tačnost.

Noviji prognostički model - indeks težine plućne embolije - PESI (Prognostic Severity Index Embolio Pulmonis) rezultira sa različitim prognozama. PESI prognostički model obuhvata jedanaest kliničkih kriterijuma (1. starost +10; 2. pol +10; 3. malignitet +30; 4. srčanu insuficijenciju +10; 5. hroničnu plućnu bolest +10; 6. puls >110 +20; 7. sistolni pritisak <100 +30; 8. broj respiracija >30 +20; 9. temperatura <36°C +20, 10. mentalni status +60; 11. saturacija <90% +20).

Sumiranjem bodova pacijenti su klasifikovani u pet klasa: I ≤ 65 bodova, II 66-85 bodova, III od 86-106 bodova, IV od 106-125 bodova i V >125 bodova [38,49]. Pacijenti u rizičnoj klasi I i II kategorišu se kao niskorizični, u klasi III i IV kao srednje rizični i u klasi V kao visoko rizični.

Choi i autori su retrospektivno prikazali 657 pacijenata, multivarijantna analiza pokazuje da dilatacija desnog ventrikula na MDCT (odnos dijametara desnog/levog ventrikula ≥ 1) može biti nezavisan prognostički faktor a u kombinaciji sa PESI skorom i drugim prognostičkim aspektima obezbeđuje dodatnu prognostičku vrednost [39].

Vani i saradnici su kod 552 pacijenata sa rizikom za mortalitet u kratkom vremenskom intervalu upoređivali ESC index (40% je imalo mali rizik, 54% srednji rizik i 6% visok rizik) i PESI indeks sa distribucijom pacijenata (1% mali, 49% srednji i 20% visoki) zaključili da je ESC model tačniji u odnosu na PESI model u identifikaciji visokorizičnih i nisko-rizičnih pacijenata. U normotenzivnih pacijenata PESI model može biti validan klinički upravitelj dobar kao i troponin i ehokardiografsko testiranje [40].

LEČENJE

Lečenje plućne embolije zavisi od četiri kliničke kategorije plućnih embolija:

a) embolus može biti veliki i fatalan, b) veliki embolus može izazvati kolaps, hipotenziju, progresivno pogoršanje ili smrt, c) embolus može izazvati kolaps, kome sledi delimičan oporavak sa zadržavanjem velikih hemodinamskih poremećaja i d) embolus može biti mali bez dugotrajnih hemodinamskih poremećaja.

Terapijska strategija se određuje kombinovanjem stepena kliničke verovatnoće sa drugim testovima kao što su testovi procene rizika. Cilj antikoagulantne terapije kod embolije pluća je spontana ili farmakološka liza postojećeg tromba i smanjenje rizika rekurentnih embolija. Antikoagulantna terapija smanjuje stopu mortaliteta 3-8%, čiji je imperativ ako je moguće uslovljen brzinom davanja [41-43]. Kod akutne plućne embolije, početno lečenje mora biti parenteralno: podrazumeva bolus od 10.000 - 20.000 ij heparina i.v. a zatim 30.000-40.000 ij za 24 sata ili nefrakcionisani heparin ili Fondaparinux. Prosečna doza heparina za dnevno održavanje kod embolije pluća je veća od 31.000 ij (više od 1300 ij /h) dnevno [44]. Česta merenja APTT (svakih šest sati) su od velike važnosti u lečenju embolije pluća. Prospektivne studije su pokazale da su rekurentne embolije pluća češće kada je APTT manji od 1.5 puta od gornje granice kontrole. Neadekvatno doziranje heparina je često u toku lečenja i ispitivanja su pokazala da je kod 60% svih bolesnika, APTT bio manji od 1.5 puta u odnosu na kontrolu u toku prvih 24 sata od početka terapije heparinom [45]. Nemogućnost da se APTT produži 1.5 u odnosu na kontrolu, povećava rizik od recidiva za 20-25% [46].

Razlozi za primenu trombolitičke terapije kod plućne embolije su sledeći: brža reverzija dilatacije i hipokinezije desne komore, smanjenje mortaliteta, brža reverzija poremećaja pulmonalne vaskularne hemodinamike, prevencija rekurentnih plućnih embolija, i prevencija hronične tromboembolijske plućne hipertenzije [4]. Smatra se da se svega oko 10% plućnih embolija leči tromboliticima [48]. Nijedna od studija sa streptokinazom, urokinazom ili alteplazom, nije bila dovoljno velika da bi jasno dokazala da trombolitička terapija smanjuje mortalitet, rekurentne plućne embolije i tromboemboli-

jsku hroničnu plućnu hipertenziju [49]. U randomiziranoj studiji na 101 bolesniku alteplaza+ heparin su značajno poboljšali pokretljivost desne komore i plućnu perfuziju za 24 sata u poređenju sa heparinom [50].

Filter vene kave je indikovao kod: bolesnika sa kontraindikacijom za antikoagulantnu terapiju, kada postoji nemogućnost adekvatne antikoagulantne terapije i u profilaksi kod ekstremno visoko rizičnih bolesnika (hronične ponavljane ili multiple embolije pluća). Rizik od embolije pluća je 3-5 % posle ugradnje filtra, a u većim serijama 4% (469 bolesnika) u toku 12 godina [51].

Plućna embolektomija je procedura kod pacijenata koji su životno ugroženi kada su sve druge terapijske intervencije neuspešne ili kada je antikoagulantna terapija kontraindikovana. Obavlja se uz pomoć kardiopulmonalnog by-passa tj. razvijena je i tehnika za perkutanu embolektomiju ili fragmentaciju tromboze tj. reolitička embolektomija, rotaciona embolektomija, usisavanje embolusa, tromb fragmentacija, ultrazvučna plus niske doze trombolitičke terpije. Deskriptivne retrospektivne studije su male, često sa izostajanjem efekta u dužem vremenskom periodu.

ZAKLJUČAK

Obzirom da je PE jedno od najčešćih i najaktuelnijih patoloških stanja pacijente sa bolom u grudima ili šokom, dispnejom ili šokom treba hospitalizovati u jedinice intenzivne nege, kao i pacijente kod kojih postoji sumnja da se radi o PE. Veće studije su potrebne da se odredi koja, ako ih ima, kateter tehnika je najefikasnija u poređenju sa alternativnim modalitetima lečenja.

LITERATURA

1. Horlander Kt, ManninoDM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1978-1998; an analysis using multiple-cause mortality data. Arch Intern Med 2003; 163: 1711
2. Dismuke SE Wagner EH. Pulmonary embolism as a cause of death. The changing mortality in hospitalized patients. JAMA 1986;255: 2039
3. Dalen JE Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. Prog Cardiovasc Dis 1975; 17: 259
4. Anderson FA Jr, Wheeler HB, goldberg RJ, et al. A population -based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT study. Arch Intern Med 1991; 151: 933
5. Carson J. Keley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. N Engl j Med 1992; 326: 1240
6. 6. DONALDSON GA, WILLIAMS C; SCANNELL JG, SHAW RS. A reappraisal of the application of the Trendelenburg operation to massive fatal embolism. Report of a successful pulmonary-artery thrombectomy using a cardiopulmonary bypass. N Engl J Med 1963; 268; 171
7. Rosendaal FR, Venous thrombosis: a multicausal disease. Lancet 1999; 353: 1167-1173
8. Anderson DR, Wells PS. D-dimer for the diagnosis of venous thromboembolism. Cur Opin Hematol 2000, 7: 296-301.
9. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, et al. Noninvasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. Lancet 1999;353:190-195.

10. Dde Grot MR, van Marwijk Kooy M, Pouwels JG, Engelage AH, Kupers BF, Buller HR. The use of a rapid D-dimer blood test in the diagnosis work-up for pulmonary embolism: a management study. *Thromb Haemost* 1999;82:1588-1592.
11. Ten Wolde M, Hagen PJ, MacGillavry MR. Et al. Noninvasive diagnostic work-up of patients with suspected pulmonary embolism; preliminary results of a management study. *Thromb Haemost* 2001;86:153.
12. Gottschalk A, Sostman HD, Coleman RE, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy in the PIOPED study. Part II. Evaluation of the scintigraphic criteria and interpretations. *J Nucl Med* 1993; 34: 1119-1126.
13. Sostman HD, Coleman RE, De Long DM, Newman GE, Paine S. Evaluation of revised criteria for ventilation-perfusion scintigraphy in patients with suspected pulmonary embolism. *Radiology* 1994; 193: 103-107.
14. Stein PD, Gottschalk A. Critical review of ventilation/perfusion lung scans in acute pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1994; 37: 13-24.
15. Freeman LM, Krynycky B, Zuckier LS. Enhanced lung scan diagnosis of pulmonary embolism with the use of ancillary scintigraphic findings and clinical correlation. *Semin Nucl Med* 2001;31: 143-157.
16. Corubs HF, Seitz JP, Larson RK, et al. Diagnostic usefulness of lung SPECT in pulmonary thromboembolism: an outcome study. *Nucl Med Commun* 1997; 18: 897-906.
17. Monreal M, Ruiz J, Fraile M, et al. Prospective study on the usefulness of lungscan in patients with deep vein thrombosis of the lower limbs. *Thromb Haemost* 2001; 85: 771-774.
18. Remy-Jardin M, Remi J. Spiral CT angiography of the pulmonary circulation. *Radiology* 1999;212:615-636.
19. Jiménez D, Lobo JL, Monreal M, Remedio R, Otero R, Roger d. Yusen; Prognostic significance of multidetector computed tomography in normotensive patients with pulmonary embolism: rationale, methodology and reproducibility for the PROTECT study. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* Aug. 2012. Volume 34, issue 2, pp 187-192
20. Jiménez D, et al. Prognostic significance of multidetector CT in normotensive patients with pulmonary embolism: results of the protect study. *Thorax* doi. 10.113.
21. Pruszczyk P, Torbicki A, Kuch-Wociał, Szulc M, Pachó R. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart* 2001;85:628-634.
22. Pruszczyk P, Torbicki A, Pachó R, et al. Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transoesophageal echocardiography versus spiral CT. *Chest* 1997;112:722-728.
23. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin- Dannfelt A, Johnsson H, Lennar Jorfe. Echocardiography doppler in pulmonary embolism. Right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *American Heart J* 1997; 134: 479-484
24. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, Pieralli F, Camiti A, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction, *Circulation* 2000; 101: 2817-2822
25. van Beek EJ, Bakker AJ, Reekers JA. Pulmonary embolism. Interobserver agreement in the interpretation of conventional angiographic and DSA images in patients with non-diagnostic lung scan results. *Radiology* 1996; 198: 721-724.
26. Novelline RA, Baltarowich OH, Athanasoulis CA, Waltman AC, Greenfield AJ, McKusick KA. The clinical course of patients with suspected pulmonary embolism and a negative pulmonary arteriogram. *Radiology* 1978; 126:561-567.
27. Cheely R, McCartney WH, Perry JR, et al. The role of non-invasive tests versus pulmonary angiography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Med* 1981; 70: 17-22.
28. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983; 98: 891-899.
29. Henry JW, Relyea B, Stein PD. Continuing risk of thromboembolism among patients with normal pulmonary angiograms. *Chest* 1995; 107:1375-1378.
30. van Beek EJ, Reekers JA, Batchelor DA, Brandjes DP, Buller HR. Feasibility, safety and clinical utility of angiography in suspected pulmonary embolism. *Eur radiology* 1996; 6: 415-419.
31. Malinowski, N.N. i Kozlov V.A: Antikoagulantna i trombolitička terapija u hirurgiji „Medicina“ Moskva 17, 1976
32. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Igalie N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJ, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin N, Bassand JP, ESC Committee for Practical guidelines (CPG). Guidelines of the diagnosis and management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J* 2008; 29: 2276-2281
33. Scanchel O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MU, Chatellier E, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction on patient with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2008; 29: 1569-1572
34. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Jound AF. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost* 2000; 84: 548-552
35. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Duble TE, Perrica A, Cornul J, Roy PM, NEMJ. Derivation and validation of prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir. Crit care med* 2005; 172: 1041-1046
36. Aujesky D, Roy PM, Le Manach CP, Verschuren F, Meyer G, Obrosky D, Stone RA, Cornuz J, Fine MJ. Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism *Eur. Heart J* 2006; 27: 476-481
37. Aujesky D, Perrier A, Roy PM, Stone RA, Cornuz J, Meyer G, Obrosky DS, Fine MJ. Validation of a clinical prognostic model to identify low risk patients with pulmonary embolism *J Intern Med* 2007; 261: 597-604.

38. Jimenez D, Yusen RD, Otero RD, Otero R, Uresandi F, Mauffal D, Lasernz E, Conget F, Oribe M, Cabezudo MA, Diaz G: Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial out patient therapy chest 2007; 132: 24-30.
39. Choi KJ, et al. Prognostic implications of computed tomographic right ventricular dilation in patients with acute pulmonary embolism Thromb Res. 2013. Pii: S0049-3848(13)00556-2.
40. Vanni S, et al. Comparison of two prognostic models for acute pulmonary embolism; clinical vs. Right ventricular dysfunction-guided approach. J Thromb Haemost 2011; Oct,9(10): 1916.1923
41. Tapson VF. Acute pulmonary embolism: N Engl J Med 2008, 358: 1037
42. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the international Cooperative pulmonary Embolism registry (COOPER). Lancet 1999; 353:1386
43. Kearon C, Akl EA, Comerota Aj, et al. Antithrombotic therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicans Evidence- Based Clinical PracticeGuideines. Chest 2012; 141:e 419S.
44. Hyers T, Hull R, Weg J. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. Chest 1992; 102(Suppl 4): 408S.
45. Wheeler A, Jaquiss R, Newman j. Physician practices in the tretatment of pulmonary embolism and deep venous thrombosis. Arch Int Med 1988; 148:1321-6.
46. TapsonVF. Acute pulmonary embolism. N Engl J Med 2008;358-1037-52.
47. Goldhaber S. Evolving concept in thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Chest 1992; 101(Suppl 4):183S
48. Bookstein JJ, Fellmeth B, Roberts A et al. Pulse-spray pharmacomechanical thrombolysis: preliminary clinical results. Am Roentgenol 1989;152:671-21.
49. Wolfe M, Skibo L, Goldhaber S. Pulmonary embolic disease: diagnose, pathophysiology aspect and treatment with thrombolytic therapy. Curr Prob Card 1933;18:585-61.
50. Goldhaber S, Haire W, Feldstein M et al. Ateplase versus heparin in acute pulmonary embolism randomised trial assessing right ventricular function and pulmonary perfusion. Lancet1993;341:507-11.
51. Greenfield I, Michna B. Twelve-year clinical expirience with the Greenfield vena cava filter. Surgery 1988;104:706-12.

ENGLISH

CLINICAL, DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ASPECTS OF PULMONARY EMBOLISM

Mitić J.¹, Mihailović B.², Smilic Lj.², Marčetić Z.², Lazić S.², Biševac B.², Janković J.³, Stalević Lj.¹, Odalović B.², Smilić T.²

¹ KBC Pristina in Gracanica

² Medical Faculty Prishtina in Kosovska Mitrovica

³ KCS - Belgrade, Clinical of pulmology

SUMMARY

Pulmonary embolism (PE) and venous thromboembolism are two clinical manifestations of a single entity - venous thromboembolism. PE usually occurs through due thrombi from the lower veins, and in 10-15% of cases are due thrombus from upper veins or right heart failure. Significance is mainly determined by the frequency (1/1000 per year in the adult population; less in younger but significant increase with increasing age), the risk of mortality is important in acute and chronic diseases that are associated with this clinical manifestation. Acute pulmonary embolism is often fatal, with a mean annual mortality of about 30% in untreated. Many deaths occur because of recurrent PE within the first few hours after the initial event. In the nineteenth century, Virchow the mechanism of thromboembolism categorized into three groups: changes in the blood vessel wall, a reduction of blood flow (path) and changes in the composition of the blood (hypercoagulable, prothrombotic). Modern interpretation of the pathogenesis of thromboembolism, which is processed corresponds Virhovljevom concept. In general thromboembolic events can be a result of complications of individual risk factors as increased thrombotic potential.

Keywords: pulmonary embolism, vien thromboembolus

ELEKTROMEHANIČKA FUNKCIJA LEVE PRETKOMORE KOD BOLESNIKA SA RAZLIČITIM STEPENIMA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

AUTORI

Đikić D.¹, Perić V.², Simić D.^{1,3}, Petrović I.¹, Trajković G.³, Janković N.¹

¹ Klinika za kardiologiju Kliničkog centra Srbije, Beograd

² Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet, Interna Klinika, Kosovska Mitrovica

³ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

KORESPONDENT

DIJANA ĐIKIĆ

Klinika za kardiologiju Kliničkog centra Srbije, Beograd

✉ anastasijadijana@gmail.com

SAŽETAK

Pretkomorske aritmije su čest problem kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom. Neke skorašnje studije su pokazale da je električno kašnjenje impulsa procenjeno ehokardiografski produženo kod bolesnika sa paroksizmalnom atrijskom fibrilacijom u odnosu na zdrave. Proceniti elektromehaničku funkciju leve prekomore kod bolesnika sa različitim stepenima arterijske hipertenzije u odnosu na zdrave. U studiju je uključeno 103 bolesnika sa arterijskom hipertenzijom, koji su podeljeni u četiri grupe u odnosu na stepen arterijske hipertenzije i 46 zdravih kontrola. Volumeni leve prekomore su mereni ehokardiografski koristeći metodu diska, aktivni i pasivni volumeni pražnjenja leve prekomore i frakcije su izračunavani. Električno kašnjenje unutar leve prekomore i između dve prekomore su mereni tkivnim doplerom. Vrednosti pasivne frakcije pražnjenja leve prekomore su bile najviše kod bolesnika iz kontrolne grupe i kod bolesnika sa prehipertenzijom, značajno su opadale kako je rastao stepen arterijske hipertenzije (12.8 vs 12.6 vs 11.2 vs 10.2 vs 9.9%, $p < 0.001$). Vrednosti aktivne frakcije pražnjenja leve prekomore su bile veće kod bolesnika iz kontrolne grupe i sa prehipertenzijom, značajno su opadale kako je rastao stepen arterijske hipertenzije (28 vs 23 vs 40 vs 40 vs 39%). Električno kašnjenje unutar leve prekomore je bilo značajno niže kod bolesnika iz kontrolne grupe i značajno se povećavalo kako je rasla pripadnost grupi sa većim stepenima arterijske hipertenzije (6...9...15...23...31 ms, $p < 0.001$). Bolesnici sa prehipertenzijom su imali značajno veće vrednosti električnog kašnjenja unutar leve prekomore u odnosu na bolesnike iz kontrolne grupe. Električno kašnjenje između dve prekomore je značajno raslo kako je rasla pripadnost grupi sa većim stepenom arterijske hipertenzije (15.6...25.3...35.2...50.2...67.4ms, $p < 0.001$). Studija je pokazala da i bolesnici sa regulisanom arterijskom hipertenzijom imaju narušenu elektromehaničku funkciju leve prekomore. Električno kašnjenje unutar prekomore i između dve prekomore se produžava kako raste stepen arterijske hipertenzije, što može da govori o povišenom riziku za nastanak pretkomorskih aritmija kod ovih bolesnika.

ključne reči: arterijska hipertenzija, elektromehaničko kašnjenje, leva prekomora

UVOD

Arterijska hipertenzija je veliki problem javnog zdravlja. Faktor je rizika raznih kardiovaskularnih oboljenja i čest razlog kardiovaskularnog oštećenja [1]. Štetni efekti na srce mogu da budu strukturni i funkcionalni. Procena srčane funkcije je značajna za planiranje lečenja bolesnika sa arterijskom hipertenzijom i stratifikaciju rizika [2]. Arterijska hipertenzija je vodeći uzrok narušene dijasolne funkcije srca. Hipertrofija leve komore, ekstracelularna i perivaskularna fibroza i miokardna ishemija imaju uticaja u razvoju dijasolne disfunkcije srca u ovoj bolesti [3]. Ovim hemodinamskim i morfološkim promenama u levoj prekomori i levoj komori hipertenzija može da dovede do nestabilnosti i heterogenosti u pretkomorskom provođenju [4]. Prevalenca

različitih srčanih abnormalnosti kod hipertenzivnih pacijenata je i dalje slabo definisana.

Arterijska hipertenzija je faktor rizika za pojavu atrijske fibrilacije. Dokazano je da se kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom često sreće povećanje leve prekomore, koje prati razvoj hipertrofije leve komore, kao posledicu hroničnog opterećenja pritiskom. Povećanje leve prekomore je često udruženo sa narušavanjem sistolne i dijasolne funkcije leve prekomore [5]. Propagacija električnog impulsa se dešava kroz međupretkomorske veze u subepikardijumu leve prekomore. Tokom srčanog ciklusa leva prekomora se ponaša kao rezervoar, primajući utok iz plućnih vena tokom sistole leve komore, kao provodnik pasivno provodeći krv u levu komoru tokom rane dijasole i kao pumpa aktivno puneći levu komoru u kasnoj dijasoli. Kod zdravih osoba

rezervoar, pasivna provodna i pumpna faza doprinose 40, 35 i 25% udarnog volumena [6].

Faza u mehaničkom ciklusu leve komore koja se dešava tokom perioda rezervoara leve pretkomore, od zatvaranja do otvaranja mitralne valvule je izovolumetrijska kontrakcija, ejekcija i izovolumetrijska relaksacija. Funkcija rezervoara leve pretkomore je veoma značajna za punjenje leve komore, zbog energije koja se čuva u levoj pretkomori tokom komorske sistole i oslobađa se nakon otvaranja mitralne valvule, čime značajno doprinosi udarnom volumenu leve komore [7]. Ovoj fazi sledi provodna faza. Pumpna funkcija leve pretkomore zavisi od električne aktivacije i elektromehaničkog kuplinga, koji je definisan kao vreme između početka električne i mehaničke aktivacije. Prvi pokušaj da se uradi neinvazivna procena unutarpretkomorskog i međupretkomorskog električnog kašnjenja je bio koristeći jednodimenzionu ehokardiografiju [8]. Ehokardiografski pregled pulsni tkivnim doplerom je dokazano efikasan za procenu različitih sekvenci pretkomorske kontrakcije. Koristeći ovu tehniku pretkomorsko električno kašnjenje je definisano kao interval između početka p talasa u EKG-u i kasnog dijastolnog A (kao izraz mehaničke aktivacije leve pretkomore).

CILJ RADA

Cilj rada je bio da se ehokardiografski proceni električna i mehanička funkcija leve pretkomore kod bolesnika sa različitim stepenima arterijske hipertenzije u odnosu na zdrave ispitanike.

MATERIJAL I METODE

U istraživanje su uključeni bolesnici sa regulisanom arterijskom hipertenzijom, koji nemaju sistolnu disfunkciju leve komore, niti segmentne ispade u kinetici (procenjeno ehokardiografski), koji nisu imali valvularnu bolest, perikarditis, koronarnu bolest, aktivni inflamatorni proces, diabetes melitus, blok leve ili desne grane, prethodnu implantaciju pace makera, dokumentovane paroksizme atrijske fibrilacije, i nisu uzimali lekove koji utiču na pretkomorsko sprovođenje. Kontrolna grupa su bili zdravi dobrovoljci. Bolesnici iz ispitivane grupe su podeljeni u grupe prema Evropskim preporukama za lečenje arterijske hipertenzije. Svi bolesnici su bili pregledani ehokardiografski od strane ehokardiografera koji je uključen u sve kliničke detalje i rezultate za svakog pacijenta i kontrolu. Transtoraksni ehokardiografski pregled je rađen na aparatu ZONER, sondom od 3.5 i 2.5MHz, prema preporukama Američkog udruženja za ehokardiografiju. M mode merenja su bila sprovedena prema kriterijumima američkog ehokardiografskog udruženja. Tri uzastopna ciklusa su bila snimana za svaki parametar. Dimenzije leve pretkomore, volumen leve pretkomore je određivan tokom endsistole leve komore iz apikalnog četvoro i dvosupljinskog preseka koristeći metodu diska (Simpsonovo pravilo). Volumen leve pretko-

more je indexiran u odnosu na težinu i izražavan u ml/m². Površina leve pretkomore je merena na kraju sistole i na kraju dijastole pema preporukama Američkog udruženja za ehokardiografiju. Volumen LP je računat prema formuli (0.85 x četvorošupljinska površina x dvošupljinska površina)/sredina dve površine leve pretkomore. Volumen leve pretkomore je meren u tri tačke: kraj komorske sistole (ESV), srednja dijastola (MDV), i kraj dijastole. Funkcija rezervoara leve pretkomore je računata kao: totalni volumen pražnjenja maksimalni volumen leve pretkomore - minimalni volumen leve pretkomore (LAVmaks.- LAV min) i totalna frakcija pražnjenja leve pretkomore (LAVmaks.- LAV min.)/ LAV maks. X 100%. Pasivna funkcija leve pretkomore će biti računata iz pasivnog volumena leve pretkomore LAV maks - volumen leve pretkomore na početku p talasa (LAV pre A) i pasivne frakcije pražnjenja (LAV maks. - LAV preA) / LAV maks. X 100%. Pumpna funkcija leve pretkomore će biti procenjivana iz aktivnog volumena pražnjenja leve pretkomore (LAV preA- LAV min.) i frakcije aktivnog pražnjenja leve pretkomore (LAV pre A - LAV min.) / LAV pre A x 100%. Električna funkcija leve pretkomore: je procenjivana na osnovu pulsni tkivni doplera (TDI). Vreme od početka p talasa na EKG-u do početka kasnog dijastolnog talasa (Am) je definisano kao pretkomorsko elektromehaničko kašnjenje (PA). Računato je sa septalnog, lateralnog mitralnog anulusa i lateralnog trikuspidnog anulusa. Razlika između PA lateral i PA trikuspid je definisana kao prekomorsko električno kašnjenje između dve pretkomore. Razlika između PA lateral i PA septal kao električno kašnjenje unutar leve pretkomore.. Razlika između PA septal i PA trikuspid kao električno kašnjenje unutar desne pretkomore. Električno kašnjenje je izražavano umilisekundama. Za analizu tkivni doplerom je korišćena ista mašina, sa prilagođenim spektralnim pulsni dopler signalom filtriranim sa Nyquist limitom od 15 do 20cm-s i korišćenjem minimalnog optimalnog gain-a.

Sva obeležja u našem istraživanju su bila numerička i izražena su kao srednja vrednost ± standardna devijacija. Za ispitivanje razlike među grupama je korišćen ANOVA test. Statističke analize su urađene na programu SPSS 17.0. Vrednosti testova 0.01<p<0.05 su smatrane statistički značajnim.

REZULTATI

Među ispitanicima u našem ispitivanju nije bilo značajne razlike prema starosti i polu, što se vidi u Tabeli 1. Bolesnici su se značajno razlikovali prema dužini trajanja arterijske hipertenzije, maksimalnim izmerenim vrednostima sistolnog i dijastolnog pritiska, nisu se razlikovali prema bodi mas indexu (BMI), svi su imali regulisan krvni pritisak i na pregledu su vrednosti krvni pritiska, sistolnog i dijastolnog, u granicama normale. Bolesnici iz kontrolne grupe su imali nešto niže vrednosti krvni pritiska. Dužina trajanja lečenja je bila najveća kod bolesnika sa III stepenom arterijske hipertenzije (Tabela 2).

Tabela 1. Sociodemografske karakteristike

mmHg	Do 120/80	Do 140/90	Do 160/100	Do 180/110	> 180/110	p
Starost (godine)	51.1 ± 9.7	49.9 ± 10.6	55.4 ± 10.1	55.8 ± 8.5	53.1 ± 11.8	0.135
Muški pol	19 (41)	7 (25)	6 (21)	7 (33)	4 (16)	
Ženski pol	27 (59)	21 (75)	23 (79)	14 (67)	21 (84)	

Tabela 2. Osnovne karakteristike ispitivane populacije.

(mmHg)	Do 120/80	Do 140/90	Do 160/100	Do 180/110	> 180/110	p
Trajanje HTA (godine)		4.7 ± 0.8	5.4 ± 1.9	5.5 ± 1.7	7.4 ± 2.7	<0.001*
maksS (mmHg)		139.6 ± 1.3	153.8 ± 6.2	170.5 ± 5.9	207.8 ± 15.1	<0.001*
maksD (mmHg)		90 ± 0	96.6 ± 4.6	105.5 ± 5.7	122.4 ± 11.8	<0.001*
Duzina lečenja (godine)		4.6 ± 0.9	5.2 ± 1.9	5 ± 1.3	7.3 ± 2.7	<0.001*
BMI (kg/m ²)	26.7 ± 2.2	25.6 ± 1.5	26.4 ± 2.4	25.4 ± 3.1	26.5 ± 2.7	0.166
Fr (/min)	74.7 ± 3.7	75.4 ± 3.9	72 ± 7.1	77.2 ± 5.7	73.6 ± 9	0.030*
SBP (mmHg)	118.4 ± 6.3	120.4 ± 6.2	121.9 ± 7.2	123.1 ± 5.8	121.2 ± 5.1	0.034*
DBP (mmHg)	76.8 ± 6.9	79.1 ± 7.5	81 ± 7.4	82.4 ± 7.7	79.8 ± 5.7	0.024*

Skraćenice: maksS-maksimalne izmerene vrednosti sistolnog krvnog pritiska, maksD-maksimalne izmerene vrednosti dijastolnog pritiska, BMI - bodi mas index, Fr-srčana frekvencija, SBP-vrednosti sistolnog krvnog pritiska izmerene na pregledu, DBP- vrednosti dijastolnog krvnog pritiska izmerene na pregledu.

Tabela 3. Veličina i mehanička funkcija leve pretkomore u zavisnosti od visine krvnog pritiska

mmHg	Do 120/80	Do 140/90	Do 160/100	Do 180/110	> 180/110	p
LPdiam (cm)	3.3 ± 0.4	3.5 ± 0.3	3.8 ± 0.4	3.9 ± 0.3	3.9 ± 0.4	<0.001*
maksLAVI (ml/m ²)	25.1 ± 4.2	27.9 ± 5.3	37.1 ± 6.1	37.9 ± 6.5	46.3 ± 6.1	<0.001*
minLAVI (ml/m ²)	8.8 ± 2.1	11.2 ± 3	15.3 ± 2.3	16.6 ± 4.6	22.4 ± 5.2	<0.001*
LAVIpreA (ml/m ²)	12.2 ± 2.4	14.6 ± 3.5	26 ± 4.7	27.6 ± 6	36.4 ± 6.2	<0.001*
TEV	16.2 ± 2.6	16.7 ± 2.9	21.8 ± 5	21.3 ± 4.6	23.9 ± 3.2	<0.001*
TEF	64.8 ± 4.2	60.2 ± 5.6	58.1 ± 5.8	56.3 ± 7.8	52.1 ± 6.8	<0.001*
PEV (ml/m ²)	12.8 ± 2.6	12.9 ± 3.4	11.2 ± 3.6	10.2 ± 3.6	9.9 ± 2.7	<0.001*
PEF (%)	51.4 ± 4.9	47.7 ± 7	29.8 ± 7.9	27.1 ± 8.6	21.5 ± 6.3	<0.001*
AEV (ml/m ²)	3.3 ± 0.5	3.4 ± 0.9	10.6 ± 3.4	11 ± 2.4	14 ± 1.9	<0.001*
AEF (%)	27.8 ± 4	23.8 ± 5.1	39.9 ± 8.9	40.3 ± 5.6	39.2 ± 4.9	<0.001*

Skraćenice: LP diam- anteroposteriorni diameter leve pretkomore iz uzdužnog parasternalnog preseka, maks. LAVI - maksimalni volumen leve pretkomore na kraju sistole, LAVI preA-volumen leve pretkomore na početku pretkomorske sistole (p talas u EKGu), LAVI min. - minimalni volumen leve pretkomore kod zatvaranja mitralne valvule, TEV - totalni volumen pražnjenja leve pretkomore, TEF - totalna ejectiona frakcija leve pretkomore, PEV pasivni volumen pražnjenja leve pretkomore, PEF - pasivna frakcija pražnjenja leve pretkomore, AEV - aktivni volumen pražnjenja leve pretkomore, AEF - aktivna frakcija pražnjenja leve pretkomore.

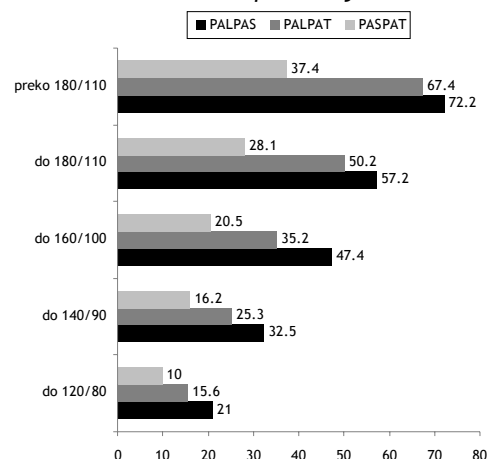
Tabela 4. Električna funkcija leve pretkomore u zavisnosti od visine krvnog pritiska

mmHg	Do 120/80	Do 140/90	Do 160/100	Do 180/110	> 180/110	p
PAsept (ms)	21.0 ± 5.1	32.5 ± 6.4	47.4 ± 13.8	57.2 ± 12	72.2 ± 10.9	<0.001*
PAlat (ms)	26.6 ± 5.7	41.3 ± 6.8	62.8 ± 19.9	80.1 ± 20.1	103.3 ± 16.6	<0.001*
PAtricus (ms)	10.9 ± 3.2	16.4 ± 5.1	26.8 ± 8.9	29.0 ± 6.6	35.1 ± 7.8	<0.001*
PALPAS (ms)	5.6 ± 2.4	8.8 ± 4.7	15.4 ± 7.7	23.0 ± 10.3	31.0 ± 7.0	<0.001*
PALPAT (ms)	15.6 ± 3.9	25.3 ± 5.9	35.2 ± 13.3	50.2 ± 15.5	67.4 ± 12.7	<0.001*
PASPAT (ms)	10.0 ± 3.6	16.2 ± 4.8	20.5 ± 7.7	28.1 ± 8.1	37.4 ± 8.9	<0.001*

Skraćenice: PAsept - vreme od početka p talasa u EKGu do početka kasnog a' sa septalnog anulusa, PALat - vreme između početka p talasa u EKGu i kasnog dijastolnog a' sa lateralnog anulusa, PAtricus - vreme između početka p talasa u EKGu i kasnog dijastolnog a' sa trikuspidnog anulusa. PALPAS - električno kašnjenje unutar leve pretkomore, PALPAT - električno kašnjenje između dve pretkomore, PASPAT - elektrino kašnjenje unutar desne pretkomore.

Bolesnici iz kontrolne grupe i bolesnici sa prehipertenzijom su imali značajno manji diameter leve pretkomore u odnosu na bolesnike sa arterijskom hipertenzijom (Tabela 3). Vrednosti maksimalnog, minimalnog i pre A volumena leve pretkomore su bili značajno veći kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom. Značajno su se povećavale vrednosti svih volumena leve pretkomore kako je rastao stepen arterijske hipertenzije. Vrednosti totalne frakcije pražnjenja leve pretkomore su opadale kako je rastao stepen arterijske hipertenzije. Vrednosti pasivne frakcije pražnjenja leve pretkomore su bile najviše kod bolesnika iz kontrolne grupe i kod bolesnika sa prehipertenzijom, značajno su opadale kako je rastao stepen arterijske hipertenzije. Vrednosti aktivne frakcije pražnjenja leve pretkomore su bile veće kod bolesnika iz kontrolne grupe is sa prehipertenzijom, značajno su opadale kako je rastao stepen arterijske hipertenzije, što je prikazano u Tabeli 3.

Grafikon 1. Električna funkcija leve i desne pretkomore kod bolesnika sa razlicitim stepenima arterijske hipertenzije



Vremena električnog kašnjenja na lateralnom, septalnom i trikuspidnom anulusu su bila značajno produžena kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom (Tabela 3). Električno kašnjenje impulsa unutar leve pretkomore, između dve pretkomore i unutar desne pretkomore sukcesivno su produžena kako raste pripadnost grupi sa većim izmerenim vrednostima krvnog pritiska, što se vidi iz Grafikona 1.

DISKUSIJA

Ehokardiografija je postala veoma značajna metoda za neinvazivnu evaluaciju trifazične prirode leve pretkomore [9]. Značaj neinvazivne ehokardiografske procene elektromehaničkog kuplinga je dokazalo više autora. Quintana i ostali su evaluirali elektromehanički kupling leve pretkomore mereći nekoliko intervala [10]. Dabrowska Kugacka i ostali [11] su pokazali da je, bez obzira što mehanički pokreti leve pretkomore počinju homogeno, kontrakcija lateralnog zida leve pretkomore malo odložena.

Naša studija je pokazala da procenjeno ehokardiografski, bolesnici sa arterijskom hipertenzijom imaju narušenu mehaničku i električnu funkciju leve pretkomore.

Kada je u pitanju mehanička funkcija leve pretkomore u ovoj studiji se zdravi ispitanici i ispitanici sa prehipertenzijom prema evropskim preporukama za lečenje arterijska hipertenzije nisu značajno razlikovali, odnosno zdravi ispitanici i ispitanici sa prehipertenzijom su u našem ispitivanju imali očuvanu mehaničku funkciju leve pretkomore. Ispitanici iz ove dve grupe su imali značajno veće vrednosti pasivnog volumena leve pretkomore i pasivne frakcije pražnjenja leve pretkomore u odnosu na aktivni volumen i aktivnu frakciju pražnjenja leve pretkomore. Bolesnici sa različitim stepenima arterijske hipertenzije, u odnosu na najveće izmerene vrednosti, su imali značajno veće vrednosti aktivnog volumena i aktivne frakcije pražnjenja leve pretkomore, što govori o narušenoj mehaničkoj funkciji leve pretkomore, iako se radi o bolesnicima kojima je krvni pritisak regulisan. Ovo

se slaže sa ispitivanjima iz nekih studija koja su pokazala da bolesnici sa arterijskom hipertenzijom imaju povećanu levu pretkomoru, što je praćeno narušenom sistolnom i dijastolnom funkcijom leve pretkomore [5].

Električna funkcija leve pretkomore je bila značajno narušena kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom. Sva tri računata vremena su se sukcesivno produžavala kako je rastao stepen arterijske hipertenzije. Električna funkcija leve pretkomore je bila narušena i kod bolesnika sa prehipertenzijom, ali u manjem stepenu u odnosu na bolesnike sa arterijskom hipertenzijom, što se vidi iz Grafikona 1.

I druge studije su pokazale narušenu električnu funkciju leve pretkomore kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom [12], ali dosadašnji autori nisu ispitivali bolesnike sa prehipertenzijom i bolesnike sa različitim stepenima arterijske hipertenzije.

ZAKLJUČAK

Ehokardiografija je jednostavna i za pacijenta bezbolna metoda, a veoma je efikasna u dijagnostici mehaničke i električne funkcije leve pretkomore. Bolesnici sa arterijskom hipertenzijom imaju narušenu funkciju leve pretkomore, naročito ako su veće maksimalno izmerene vrednosti krvnog pritiska, bez obzira što je krvni pritisak regulisan. Ovo govori da šansa za nastanak atrijalne fibrilacije raste sa većim izmerenim vrednostima krvnog pritiska. Iz tog razloga je veoma važno što ranije dijagnostikovanje i početak lečenja bolesnika sa arterijskom hipertenzijom.

LITERATURA

1. Daskalopoulou SS, Khan NA, Quinn RR, et al. The 2012 Canadian hypertension education program recommendations for the management of hypertension: blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, and therapy. *Can. J. Cardiol.* 2012;28(3):270-87.
2. Devereux RB. Left ventricular geometry, pathophysiology and prognosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995;25(4):885-7.
3. Mandinov L, Eberli FR, Seiler C, Hess OM. Diastolic heart failure. *Cardiovasc. Res.* 2000;45(4):813-25.
4. Yavuz B, Deniz A, Ertugrul DT, et al. A novel echocardiographic marker in hypertensive patients: is diastolic dysfunction associated with atrial electromechanical abnormalities in hypertension? *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2010;12(9):687-92.
5. Du Cailar G, Pasquie JL, Halimi JM, Ribstein J, Mimran A. Left ventricular hypertrophy and left atrial morphology in untreated hypertensive patients. *Arch. Mal. Coeur Vaiss.* 1995;88(8):1111-4.
6. Cianciulli TF, Saccheri MC, Lax JA, Bermann AM, Ferreiro DE. Two-dimensional speckle tracking echocardiography for the assessment of atrial function. *World J. Cardiol.* 2010;2(7):163-70.
7. Sirbu C, Herbots L, D'hooge J, et al. Feasibility of strain and strain rate imaging for the assessment of regional left atrial deformation: a study in normal subjects. *Eur. J. Echocardiogr.* 2006;7(3):199-208.
8. Wang K, Xiao HB, Fujimoto S, Gibson DG. Atrial electromechanical sequence in normal subjects and patients with DDD pacemakers. *Br. Heart J.* 1995;74(4):403-7. 9. 9.
9. Todaro MC, Choudhuri I, Belohlavek M, et al. New echocardiographic techniques for evaluation of left atrial mechanics. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* 2012;13(12):973-84.

10. Quintana M, Lindell P, Saha SK, et al. Assessment of atrial regional and global electromechanical function by tissue velocity echocardiography: a feasibility study on healthy individuals. *Cardiovasc. Ultrasound* 2005;3:4.
11. Dabrowska-Kugacka A, Lewicka-Nowak E, Ruciński P, Zagodzdzon P, Raczak G, Kutarski A. Atrial electromechanical sequence and contraction synchrony during single- and multisite atrial pacing in patients with brady-tachycardia syndrome. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2009;32(5):591-603.
12. Tsang TS, Barnes ME, Bailey KR, et al. Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. *Mayo Clin. Proc.* 2001;76(5):467-75.

ENGLISH

ELECTROMECHANICAL LEFT ATRIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH VARYING DEGREES OF HYPERTENSION

Đikić D.¹, Perić V.², Simić D.^{1,3}, Petrović I.¹, Trajković G.³, Janković N.¹

¹ Cardiology Clinic, Clinical Center Serbia, Belgrade

² University of Pristina, Medical faculty, Internal Clinic, Kosovska Mitrovica

³ University of Belgrade, Faculty of Medical Science

SUMMARY

Atrial arrhythmias are an often and common problem in patients with arterial hypertension. Some recent studies have shown that the electrical pulse delay estimated by echocardiography is prolonged in patients with paroxysmal atrial fibrillation compared to healthy persons. To assess the electromechanical function of the left atrium in patients with various degrees of hypertension compared to healthy persons. The study has included 103 patients with artery hypertension, who were divided into four groups according to the degree of arterial hypertension and 46 healthy persons as a control. The volumes of the left atrium were measured by echocardiography using the disk, active and passive emptying volumes of left atrium and the fractions were calculated. Electrical delay within the left atrium and between the two atria were measured using the tissue Doppler. The values of passive left atrial emptying fraction were highest in patients in the control group and in patients with prehypertension they have significantly declined with the increased degree of hypertension (12.8 vs 12.6 vs 11.2 vs 10.2 vs 9.9%, $p < 0.001$). The values of the active emptying fractions left atrium were higher in patients in the control group and with prehypertension they have significantly declined as increased degree of arterial hypertension (28 vs 23 vs 40 vs 40 vs 39%). Electrical delay within the left atrium was significantly lower in patients in the control group and it has been significantly increased as a growing belonging to a group with higher levels of arterial hypertension (6 ... 9 ... 15 ... 23 ... 31 ms, $p < 0.001$). Patients with prehypertension had significantly higher values of electrical delays within the left atrium compared to the patients in the control group. Electrical delay between the two atria grew significantly as a growing belonging to the group with a higher degree of hypertension (15.6 ... 25.3 ... 35.2 ... 50.2 ... 67.4ms, $p < 0.001$). The study showed that even patients with regulated arterial hypertension have disturbed electromechanical function of the left atrium. Electrical delay in the atrium between the two atria is extended to the increasing degree of arterial hypertension, which can be explained by the higher risk for atrial arrhythmias in these patients.

Keywords: arterial hypertension, electromechanical delay, left atrium

ANALIZA PRISUSTVA FAKTORA RIZIKA KOD GOJAZNIH PACIJENATA SA KORONARNOM BOLEŠĆU, SA I BEZ DIJABETES MELITUSA TIP DVA

AUTORI

Vasić D.¹, Ivanović B.², Novaković T.³, Nikolić G.³, Orbović B.², Anđelković K.², Karadžić V.²

¹ Kliničko bolnički centar Priština, Gračanica, Kosovo i Metohija, Srbija

² Klinički Centar Srbije, Beograd

³ Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini

KORESPONDENT

DANIJELA VASIĆ

Kliničko bolnički centar Priština,
Gračanica, Kosovo i Metohija, Srbija

✉ drdvasic@gmail.com

SAŽETAK

Dijabetes melitus tip 2 je jedno od vodećih hroničnih oboljenja u svetu pa i u našoj zemlji, koje predstavlja značajan faktor rizika u nastanku kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. Cilj ovog istraživanja je ispitivanje koji faktori rizika doprinose nastanku koronarne bolesti kod gojaznih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2. U studiju je uključeno 82 gojazna pacijenta, od toga 52 sa dijabetes melitusom i 30 bez dijabetes melitusa, sa angiografski dokazanom koronarnom bolešću. Kod svih je sprovedeno kliničko ispitivanje, laboratorijske analize i ehokardiografski pregled. Na osnovu rezultata ispitivanja utvrdili smo da je distribucija faktora rizika kao što su arterijska hipertenzija, porodično opterećenje koronarnom bolešću, pušenje, konzumacija alkohola bila istovetna u gojaznih pacijenata sa i bez dijabetes melitusa. Ehokardiografski je nađena statistički značajno veća leva komora, niža ejekciona frakcija, veća leva pretkomora i značajna mitralna regurgitacija u grupi sa dijabetesom. U grupi sa dijabetesom je takođe češće, statistički značajno, bila prisutna višesudovna koronarna bolest. Uprkos malom uzorku može se zaključiti da je prisustvo dijabetes melitusa kod gojaznih pacijenata presudno u nastanku težih oblika koronarne bolesti. Težina se ispoljila kroz značajnije strukturne i funkcionalne promene leve komore i broj obolelih koronarnih arterija.

Ključne reči: Dislipidemija, hipertenzija, pušenje, alkohol

UVOD

Dijabetes melitus je jedno od vodećih hroničnih oboljenja u svetu pa i u našoj zemlji, koje pokazuje postepen porast incidence, naročito tip 2, pa se može govoriti i o pandemiji ove bolesti. U našoj zemlji ne postoji objedinjeni registar svih obolelih. Institut za javno zdravlje „Dr Milan Jovanović-Batut“ je, 2006. godine, evidentirao oko 500.000 obolelih, a prema petom izdanju Atlasa Internacionalne dijabetološke federacije (IDF) iz 2011. godine, prevalenca dijabetesa u Srbiji je 9.35%. Dijabetes melitus predstavlja značajan faktor rizika u nastanku kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. Aterosklerotske bolesti, a pre svega koronarna bolest, su u oko 70% dijabetičara uzrok smrti [1]. Gojaznost je utvrđeni i promenljivi faktor rizika u nastanku kardiovaskularnih bolesti, čija je učestalost, poslednjih godina širom sveta dramatično povećana. Osobe sa prekomernom težinom imaju tri puta veću verovatnoću da dobiju kardiovaskularnu bolest u poređenju sa osobama sa normalnom težinom. Nakon opsežnih istraživanja, u današnje vreme se smatra da su prekomerna težina i gojaznost vodeći uzroci u pojavi DM tip 2 [2].

Posebno je naglašena udruženost abdominalnog (muškog) tipa gojaznosti sa odnosom obima struk/kuk > 1, sa dijabetesom, hipertenzijom, povišenim vrednostima triglicerida, a sniženim vrednostima HDL holesterola u okviru metaboličkog sindroma. U ovih dijabetičara postoji visok rizik za razvoj ishemijske bolesti srca (IBS). IBS se češće javlja kod dijabetičara u mlađim godinama za razliku od osoba bez dijabetesa, a promene na krvnim sudovima su difuzne. Klinički veoma često izostaju klasični anginozni bolovi zbog vegetativne neuropatije. Kardiovaskularne komplikacije se javljaju u oba tipa dijabetesa, s obzirom da najveći broj bolesnika ima tip 2 dijabetes i da su to ljudi u starosnoj dobi kada se i kod nedijabetičara javlja IBS veoma je važno da glikemija bude dobro regulisana [3,4].

CILJ RADA

Cilj rada je ispitivanje prisustva faktora rizika kod gojaznih bolesnika sa koronarnom bolešću, sa i bez dijabetes melitusa. Od faktora rizika analizirali smo prisustvo hipertenzije, povišenog holesterola, povišenih triglicerida, nasleđa za koronarnu bolest, upotrebu alkohola i

pušačke navike kod ovih pacijenata. Takođe je analizirana težina koronarne bolesti (broja koronarnih arterija zahvaćenih angiografski značajnim stenozama, kao i stepen oštećenja leve komore) kod ovih bolesnika.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno kao studija preseka, u koju je uključeno ukupno 82 gojazna pacijenta sa koronarnom bolešću, hospitalizovanih na Klinici za kardiologiju Kliničkog centra Srbije, tokom dvanaest meseci. Kriterijum za gojaznost je bio BMI > 25 kg/m², tj. uključeni su i oni bolesnici koji spadaju u grupu sa prekomernom težinom (BMI od 25-30 kg/m²) i oni koji spadaju u gojazne prema BMI kategorizaciji (BMI>30 kg/m²). Svi pacijenti su podeljeni u dve grupe: sa i bez dijabetes melitusa tip 2. U grupu dijabetičara smo uključili pacijente sa dijabetes melitusom otkrivenim de novo, prema kriterijumima Evropskog udruženja za istraživanje dijabetesa, odnosno one koji su imali od ranije postavljenu dijagnozu dijabetes melitusa, prema istim kriterijumima, i sa uključenom antidijabetičnom terapijom. Kod svih pacijenata je sproveden sledeći program ispitivanja: anamneza (uz poseban osvrt na demografske podatke: starost, pol, podatke o prisustvu hipertenzije koja je definisana vrednošću arterijskog pritiska > 140/90mmHg, podatke o prisustvu angine pektoris i podatke o pušenju, podatke o primeni alkohola); fizikalni pregled; antropometrijska merenja: obim struka (cm), telesna masa (kg), telesna visina (cm), body mass index (BMI) (kg/m²); laboratorijski testovi: glikemija našte, hemoglobin A1C (HgbA1c), holesterol (ukupni, LDL i HDL frakcije), trigliceridi, CRP, gama-GT, ALT, AST.

Stepen oštećenja miokarda je procenjen transtorakalnim ehokardiografskim pregledom, koji je rađen na aparatu Acuson Sequoia 256, sektorskom sondom 2-4 MHz. Korišćeni podaci su: end-dijastolna i end-sistolna dimenzija leve komore, dimenzija leve pretkomore i procena postojanja mitralne regurgitacije, prema preporukama Američkog udruženja ehokardiografista i ejskcion frakcija (prema Simpsonovoj formuli).

Selektivnom koronarografijom je određena značajnost stepena stenozе na koronarnim arterijama kao i broj koronarnih arterija zahvaćenih angiografski značajnim stenozama.

Za analizu podataka korišćene su metode deskriptivne i analitičke statistike. Od deskriptivnih statističkih parametara za nivo analiziranih obeležja izračunavali smo aritmetičku sredinu (X), sa merama disperzije (standardnom devijacijom (SD) i standardnom greškom (SE), 95% interval poverenja, medijanu i mod). Za testiranje značajnosti razlika korišćen je Pearson-ov hi-kvadrat test, Fisherov test tačne verovatnoće, t-test, i Mann-Whitney test. Dobijeni rezultati bili su testirani na nivou statističke značajnosti p<0,05.

REZULTATI

A) Opšte karakteristike ispitanika

U grupu pacijenata sa dijabetesom bilo je 30 (57.7%) muškaraca i 22 (42.3%) žena. U grupi bez dijabetesa bilo je 18 (60%) muškaraca i 12 (40%) žena. Na osnovu ispitivanih uzoraka zaključeno je da ne postoji statistički

značajna razlika u distribuciji po polu između ove dve grupe (p = 0.838). U grupi sa dijabetesom prosečna starost je bila 61.85±9.20, a u grupi bez dijabetesa 59.23±8.63 godina.

B) Antropometrijska merenja

Na osnovu ispitivanog uzorka uočeno je da se grupe sa dijabetesom i bez dijabetesa statistički značajno ne razlikuju u telesnoj visini, 170.17±8.92 cm vs 172.40±10.52 cm (p=0.312), respektivno. Takođe je nađeno, da se pacijenti u grupi sa dijabetesom i grupi bez dijabetesa ne razlikuju, statistički značajno, u telesnoj težini: 84.70±14.46 kg vs 83.00±15.20 kg, (p=0.616), respektivno. Medjutim, uočena je statistički značajna razlika među ispitivanim grupama, u obimu struka, tj. pacijenti u grupi sa dijabetesom su imali statistički značajno veći obim struka, 101.35±10.27 cm vs 92.43±6.93 cm (p<0.001).

C) Faktori rizika

U našim grupama ispitanika, nije nađeno da postoji statistički značajna razlika u učestalosti hipertenzije, 47 (90.4%) u grupi sa vs 26 (86.7%) u grupi bez DM, p=0.718. U grupi sa DM pozitivnu anamnezu za nasleđe kardiovaskularnih bolesti (KVB) imao je 41 (78.8%) ispitanik, a u grupi bez DM, njih 24 (80.8%), što nije bilo statistički značajno (p=0.901). U ispitivanoj grupi sa DM bilo je 17 (32.7%) pušača, a u grupi bez DM njih 10 (33.3%), što takođe nije bilo statistički značajno (p=0.848), tj. u ispitivanim grupama ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti konzumacije alkohola (p=0.648).

D) Laboratorijske analize

U našim ispitivanim grupama, kako je i očekivano, nađeno da postoji statistički značajna razlika u nivou glikemije (p<0.01). Nivo glikemije u krvi je bio značajno viši kod pacijenata sa DM i to je prosečna vrednost glikemije bila 8.05±3.05 mmol/L, a u grupi bez DM 4.89±0.54 mmol/L. Takođe je registrovana i statistički značajna razlika u hemoglobinu A1c (Hgb A1c) između ispitanika sa i bez DM (p<0.01). Statistički su značajno veće vrednosti Hgb A1c kod osoba sa DM i to prosečna vrednost 9.09±2.74 %, a u grupi bez DM 4.86±0.59 %.

Nađene su statistički značajno veće vrednosti ukupnog holesterola kod ispitanika sa DM (5.27±1.14 mmol/L) u odnosu na grupu bez DM (4.85±1.65 mmol/L) (p=0.007). Takođe, registrovane su statistički značajno veće vrednosti u nivou LDL-holesterola kod ispitanika sa DM (3.19±0.92 mmol/L), u odnosu na grupu bez DM (2.77±1.03 mmol/L) (p=0.026). Registrovana je i statistički značajna razlika u nivou HDL-holesterola (p=0.006), i to veće vrednosti kod ispitanika bez DM (1.08±0.26 mmol/L) u odnosu na grupu sa DM (0.98±0.44 mmol/L). Među ispitivanim grupama nije nađena statistički značajna razlika u nivou triglicerida (p=0.120).

Među ostalim analiziranim laboratorijskim parametarima u ove dve grupe pacijenata, nije nađena statistički značajna razlika, i to u nivou AST (p=0.128), ALT (p=0.272), gama-GT (p=0.660) kao ni u nivou CRP (p=0.640).

E) Infarkt miokarda i angina pektoris

Infarkt miokarda u grupi sa DM prebolelo je 36 (69.2%) ispitanika, a u grupi bez DM njih 17 (56.7%), što

Tabela 1. Prikaz rezultata studije

Varijable	sa DM	bez DM	p
Pol, M/Ž (n/%)	30/22 (57,7%/42,3%)	18/12 (60%/40)	P=0.838
Starost (godine)	61.85±9.20	59.23±8.63	
TV (cm)	170.17±8.92	172.40±10.52	p=0.312
TT (kg)	84.70±14.46	83.00±15.20	p=0.616
OS (cm)	101.35±10.27	92.43±6.93	p<0.001
Hipertenzija (n/%)	47 (90.4%)	26 (86.7%)	p=0.718
Nasleđe (n/%)	41 (78.8%)	24 (80.8%)	p=0.901
Pušači (n/%)	17 (32.7%)	10 (33.3%)	p=0.848
Alkohol (n/%)	4 (7.7%)	1 (3.3%)	p=0.648
Glikemija (mmol/L)	8.05±3.05	4.89±0.54	p<0.01
HgbA1c (%)	9.09±2.74	4.86±0.59	p<0.01
Uk. holesterol (mmol/L)	5.27±1.14	4.85±1.65	p=0.007
LDL (mmol/L)	3.19±0.92	2.77±1.03	p=0.026
HDL (mmol/L)	0.98±0.44	1.08±0.26	p=0.006
Trigliceridi (mmol/L)	1.9±1.1	1.66±0.9	p=0.120
AST (U/L)	31.9±26.6	32.0±19	p=0.128
ALT (U/L)	24.4±14	28.3±17	p=0.272
Gama-GT (U/L)	21±16	20.5±11	p=0.660
CRP (mg/L)	11±9.5	8.4±7.1	p=0.640
IM (n/%)	36 (69.2%)	17 (56.7%)	p=0.252
SAP (n/%)	18 (34.6%)	4 (13.3%)	P=0.03
NSAP (n/%)	9 (17.3%)	12 (40.0%)	P=0.03
EF LK (%)	50.75±14.48	56.88±15.41	0.026
LP (cm)	4.24±0.55	3.76±0.52	p<0.001
EDD LK (cm)	5.59±0.67	5.11±0.56	P=0.001
ESD LK (cm)	3.95±0.81	3.46±0.59	P=0.005
Broj koronarnih arterija /1/2/3/	9 (17.3%)/10 (19.2%)/ 33 (63.5%)	15(50.0%)/5 (16.7%) / 10(33.3%)	p=0.006
Beta blokatori	50 (96.2%)	30 (100%)	p=0.530
ACE inhibitori	48 (92.3%)	26 (86.7%)	p=0.455
Kalcijumski antagonisti	43 (82.7%)	22 (73.3%)	p=0.314
Statini	49 (94.2%)	27 (90%)	p=0.664

M-muškarci; Ž-žene; TV-telesna visina; TT-telesna težina; OS-obim struka; IM-infarkt miokarda; SAP-stabilna angina pektoris; NSAP-nestabilna angina pektoris; EF LK-ejekciona fracija leve komore; LP-leva pretkomora; EDD LK-end dijasolni dijametar leve komore, ESD LK-end sistolni dijametar leve komore;

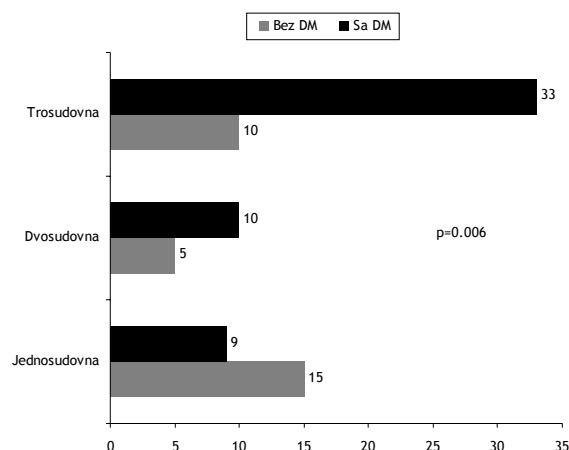
nije statistički značajna razlika (p=0.252). Međutim, poredeći podatke u ove dve grupe pacijenata, došlo se do zaključka da je bilo statistički značajno više pacijenata sa nestabilnom anginom pektoris (NSAP) u grupi bez DM, (12 (40.0%) pacijenta), a sa stabilnom anginom pektoris (SAP) u grupi sa DM (18 (34.6%) pacijenata). p=0.03.

F) Ehokardiografski parametri

Na osnovu ispitnog uzorka uočeno je da postoji statistički značajna razlika između grupe pacijenata sa DM i bez DM u end-dijastolnoj dimenziji (EDD) leve komore (LK), odnosno da je EDD LK veća kod pacijenata sa DM 5.59±0.67 cm, vs 5.11±0.56 cm u grupi bez DM (p=0.001). Takođe je uočena statistički značajna razlika između ove dve ispitivane grupe i u veličini ESD, odnosno, ESD LK je statistički značajno veća kod pacijenata sa DM, 3.95±0.81 cm vs 3.46±0.59 cm u grupi bez DM (p=0.005). Grupe pacijenata sa i bez DM su se statistički značajno razlikovale prema ejekcionoj fraciji (EF) LK, odnosno EF LK je bila niža kod pacijenata sa DM, 50.75±14.48% procenata u odnosu na pacijente bez DM, 56.88±15.41%, (p=0.026). Dimenzija leve pretkomore (LP) se takođe statistički značajno razlikovala u obe grupe. Leva pretkomora je bila značajno veća kod ispitanika sa DM (p<0.001). U grupi sa DM prosečna veličina LP bila je 4.24±0.55 cm, a u grupi bez DM 3.76±0.52 cm. Nađeno je takođe, da se ove dve grupe pacijenata razli-

kuju statistički značajno po težini mitralne regurgitacije (MR) (p<0.001), odnosno MR je kod pacijenata sa DM bila težeg stepena.

Grafikon 1. Distribucija koronarne bolesti po grupama



G) Nalaz selektivne koronarografije

Analizom nalaza selektivne koronarografije, utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između

grupe sa DM i grupe bez DM u broju arterija zahvaćenih promenama. Naime, broj zahvaćenih arterija je statistički značajno veći kod osoba sa DM. U grupi sa DM jednosudovna bolest je registrovana kod 9 (17.3%), dvosudovna bolest kod 10 (19.2%) i trosudovna bolest kod 33 (63.5%) pacijenta, a u grupi bez DM, jednosudovna bolest je registrovana kod 15 (50.0%), dvosudovna bolest kod 5 (16.7%) i trosudovna bolest kod 10 (33.3%) pacijenata, ($p=0.006$).

H) Terapija

Nije nađena statistički značajna razlika u korišćenju beta-blokatora kod pacijenata iz obe grupe ($p=0.530$), kao ni u upotrebi ACE inhibitora ($p=0.455$), u upotrebi statina ($p=0.664$), kao ni u učestalosti korišćenja kalcijumskih antagonista ($p=0.314$).

DISKUSIJA

Podaci dobijeni praćenjem populacije iz Framingamske (kohortne) studije pokazuju da je gojaznost faktor rizika za koronarnu bolest, nezavisno od standardnih faktora rizika, uključujući aterogenu dislipidemiju, insulin-sku rezistenciju i proinflamatorno i protrombotičko stanje. Gojaznost se može proceniti na više načina: telesnom težinom, BMI, odnosno merenjem obima kuka i struka. Međutim, prema literaturi, pokazano je da je gojaznost procenjena obimom struka ili odnosom obima struka i kukova, jači prediktor lošeg KV ishoda od BMI i da je povezana sa većim rizikom za razvoj koronarne bolesti ili metaboličkog sindroma. Razlog tome verovatno leži u činjenici da akumulacija intraabdominalne masti, koja povećava sekreciju raznih metabolita i biološki aktivnih supstanci (glicerol, slobodne masne kiseline, medijatori zapaljenja) se pouzdanije određuje merenjem obima struka ili odnosom obima struka i kukova, nego BMI koji se više odnosi na masu skeletne muskulature, nego na masno tkivo [5,6]. U našoj studiji je uočena statistički značajna razlika među ispitivanim grupama u obimu struka, odnosno nađeno je da pacijenti u grupi sa dijabetesom imaju značajno veći obim struka, što se uklapa u podatke iz navedene literature.

U ispitivanom uzorku ispitanika, nisu nađene značajne razlike u distribuciji po polu među ispitivanim grupama. Međutim, u literaturi nalazimo da su žene sklonije gojaznosti zbog dejstva estrogena na masno tkivo [7] i njegove endokrine uloge, i samim tim i u patofiziologiji dijabetesa. To ima za posledicu drukčiju kliničku prezentaciju ovoga oboljenja [8]. To je od važnosti za terapijski pristup i sprečavanje komplikacija.

Faktori rizika ateroskleroze i nastanka koronarne bolesti koji su dobro poznati i dele se na klasične ili konvencionalne (arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, pušenje i dijabetes melitus) i nove ili nekonvencionalne (visokosenzitivni C-reaktivni protein (hs-CRP), fibrinogen, homocistein, lipoprotein (a), veličina LDL-partikula), na urođene i stečene, na promenljive i nepromenljive, itd. PROCAM studija je pokazala da kombinacija faktora rizika eksponencijalno povećava rizik od nastanka infarkta miokarda [9].

Povišen serumski holesterol je dobro poznat nezavisni faktor rizika za kardiovaskularne bolesti sa čvrstim dozno zavisnim odnosom, koji je eksponencijalan pri višim nivoima holesterola. Meta-analiza 38 studija poka-

zala je da je svako sniženje celokupnog holesterola za 10% redukuje koronarni mortalitet za 15%, a ukupni mortalitet za 11% [10]. Na neophodnost pravilne primene statina upozoravaju i velike internacionalne epidemiološke studije kao npr. EUROASPIRE III iz 2010. godine [11]. Postoji čvrsta povezanost LDL-holesterola sa aterosklerozom i koronarnim događajima gde porast LDL holesterola od 10% rezultuje povećanjem rizika od KBS za približno 20%. Prema ESC preporukama za sprečavanje KVB u kliničkoj praksi kod vrlo visokorizičnih bolesnika vrednost LDL holesterol treba sa bude < 1.8 mmol/l, kod visokorizičnih bolesnika < 2.5 mmol/l, a kod bolesnika sa umerenim rizikom ova vrednost treba da bude < 3 mmol/l [12]. Manje i gušće LDL partikule mnogo su aterosgenije u poređenju sa većim i manje gustim partikulama. Dosađajna saznanja ukazuju na jaku povezanost nivoa plazma HDL-holesterola i rizika od KVB. Što je niži nivo HDL-holesterola, viši je rizik od KVB. [13].

Prema NCEP ATP III smernicama, prosečni nivoi triglicerida su < 150 mg/dL (1.7 mmol/L), granično visoki 150-199 mg/dL (1.7-2.2 mmol/L), visoki 200-499 mg/dL (2.2-5.6 mmol/L) i veoma visoki 500 mg/dL (5.6 mmol/L). Teška hiperlipidemija (> 1000 mg/dL, 11.3 mmol/L), posebno usled hilomikrona i velikih formi VLDL, ne povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti, jer su suviše veliki da bi ušli u arterijski zid [14]. U Framingamskoj studiji je ustanovljeno da su kod dijabetičara vrednosti LDL holesterola i triglicerida povišene, a HDL holesterola snižene [15]. U našem istraživanju je, takođe, nađeno da su vrednosti ukupnog holesterola i LDL-a bile veće u grupi pacijenata sa dijabetes melitusom, dok su vrednosti HDL frakcije bile značajno niže. Povišen krvni pritisak je potentni faktor rizika za sve oblike aterosklerotskih bolesti i dominantni je faktor rizika za nastanak šloga. Meta-analiza, je na osnovu 61 prospektivne studije na milion ispitanika, pokazala da svako povećanje sistolnog krvnog pritiska od 115 mmHg za 20 mmHg i dijastolnog krvnog pritiska od 75 mmHg za 10 mmHg, dvostruko povećava rizik od KBS i šloga [16]. Hipertenzija je važan faktor rizika za razvoj ateroskleroze kod koje delovanjem povišenih vrijednosti angiotenzina II, snažnog vazokonstriktora dolazi i do proliferacije glatkih mišićnih ćelija. Angiotenzin II vezuje se i za specifične AT1 receptore prisutne na membrani makrofaga, što aktivira ćelijsku lipooksigenazu koja je direktno odgovorna za oksidativnu transformaciju LDL-a i produkciju oksidativnih oblika LDL-a [17]. U hipertenzivnih bolesnika povećana je aktivnost i lipooksigenaze glatkih mišićnih ćelija, te produkcija hidrogen peroksida i slobodnih radikala, te tako hipertenzija i kroz oksidativni stres ima proinflamatorni, aterogeni uticaj [18]. U našoj studiji, nije nađena statistički značajna razlika u učestalosti hipertenzije među ispitivanim grupama, što se može objasniti malim uzorkom bolesnika.

U ovoj studiji takođe nije nađena statistički značajna razlika u distribuciji pušača među grupama. Još pedesetih godina, Doll i Hil su definisali pušača kao osobu koja puši bar jednu cigaretu dnevno bar jednu godinu [19]. Pušenje predstavlja nezavisan faktor rizika za nastanak koronarnog oboljenja srca i drugih oboljenja uzrokovanih aterosklerozom. Oko 50% svih smrtnih ishoda koji su mogli biti izbegnuti posledica su pušenja, od toga jedna polovina nastala je usled KVB [20]. Definitivnu potvrdu da pušači imaju dva do tri puta veći rizik za nastanak KVB od nepušača dala je analiza više anamnestičkih i kohortnih studija [21]. U Sjedinjenim Državama, 1945.

godine 65% muškaraca bili su pušači. Zahvaljujući mnogobrojnim preventivnim akcijama taj procenat se u 1997. godini smanjio na 27% [22]. U našoj zemlji se ne zna tačna količina prodatih cigareta u toku godine. Podaci Saveznog zavoda za zaštitu i unapređenje zdravlja govore da se po broju pušača nalazimo na trećem mestu u Evropi [23]. Savezni zavod za zaštitu zdravlja. Pušenje ili zdravlje. Beograd, 1996. Studija "Zdravstveno stanje, zdravstvene potrebe i korišćenje zdravstvene zaštite stanovnika Srbije" je pokazala da su oko 40% odraslog stanovništva Srbije pušači [24]. Pored uticaja na nastanak ateroskleroze, pušenje ima značaja i za pojavu dodatnog trombotskog fenomena. Ovo drugo dejstvo možda je i značajnije, jer prestanak pušenja vodi ka bržem smanjenju rizika od ponovne pojave koronarne bolesti kod osoba koje već imaju ovu dijagnozu, nego kod osoba bez simptoma [21].

Među novijim faktorima rizika ateroskleroze danas se posebno ispituju: hs-CRP, homocistein, fibrinogen, lipoprotein (a) i veličina LDL partikula. CRP je utvrđeni nespecifični marker sistemske inflamacije i ovo podržava hipotezu da hronična inflamacija ima važnu ulogu u patogenezi i progresiji ateroskleroze. Fibrinogen je marker inflamacije, ali i tromboze i hemostaze, i kao i CRP, ima značaja u predikciji kardiovaskularnih događaja. Homocistein je blago povišen u oko 5-7% opšte populacije i dokazano je da u slučajevima familijarne homozigotne hiperhomocisteinemije (na sreću - veoma retke) može doći do ubrzane i ekstenzivne ateroskleroze u ranom životnom dobu. Povišene vrijednosti homocisteina su toksične za endotel, uzrokuju povišenu proizvodnju kolagena, deluju protrombotski, te time povećavaju rizik ateroskleroze, a eventualno je moguća prevencija folnom kiselinom. [25].

Ispitivane grupe u našoj studiji se značajno razlikuju po merenim ehokardiografskim parametrima. Naime, end-dijastolni dijametar i end-sistolni dijametar leve komore su bili veći u grupi pacijenata sa dijabetes melitusom, kao i niže vrednosti EF. Takođe, u istoj grupi bolesnika nađeno je da je leva pretkomora značajno veća kao i da postoji teži stepen mitralne regurgitacije. Podaci su u skladu sa brojnim ehokardiografskim studijama, u kojima se dokazuju štetna dejstva šećerne bolesti na srčani mišić, dovodeći do strukturnog remodelovanja i poremećaja funkcije leve komore i to najpre poremećaj end-dijastolne funkcije leve komore, a potom i end-sistolne funkcije leve komore. U revijalnom radu Boudina i Abela koji su rezimirali bazična i klinička istraživanja, došlo se do zaključaka da dijabetes melitus dovodi do povećanja rizika za nastanak disfunkcije miokarda i pojave srčane insuficijencije nezavisno od drugih faktora rizika kao što su koronarna bolest ili hipertenzija [26]. U studiji rađenoj na 708 bolesnika, kod kojih nije bilo evidentirane srčane bolesti, dokazano je da hipertenzija i dijabetes imaju nezavisan negativan uticaj na dijastolnu funkciju leve komore, dok kombinacija ova dva faktora rizika ima sinergistički efekat na dijastolnu funkciju leve komore rezultirajući sa povišenim pritiskom njenog punjenja [27]. Međutim, u studiji koju su radili Fang i saradnici, sproveden je skrining pacijenata sa dijabetom, kojima je rađen standardni transtorakalni ehokardiografski pregled, kao i u našem istraživanju i pokazano je da u početnim fazama oboljenja, diskretne, početne promene ovim pregledom nisu vidljive - potrebno je, u svrhu skrininga pacijente podvrgnuti sofisticiranim ehokardiografskim procenama [28].

Selektivnom koronarografijom u našim ispitivanim grupama našli smo da je broj arterija zahvaćenih stenozama statistički značajno veći kod osoba sa DM. Ovaj podatak je u skladu sa navodima u literaturi Haffnera i saradnika, koronarna bolest je teža i difuznog karaktera kod bolensika sa DM [29].

Framingamska studija je pokazala naročito visoku učestalost koronarne bolesti, infarkta miokarda, naprasne smrti, kongestivne srčane insuficijencije i periferne vaskularne bolesti (PVB) kod obolelih od dijabetesa [15]. U OASIS studiji procenjivana je dvogodišnja prognoza pacijenata sa dijabetesom i pacijenata bez dijabetesa i predhodne kardiovaskularne bolesti (nestabilna angina pektoris i non-Q infarkt miokarda) [30]. Švajcarska studija rađena na 2786 pacijenata pokazala je da je povišen nivo glikemije kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom meren na prijemu u bolnicu, značajan nezavisni prediktivni faktor intrahospitalnog mortaliteta, a taj nivo je čak bitiniji kod pacijenata koji ne znaju da li su dijabetičari [31]. Poljska studija objavljena 2008. godine pokazala je da je loše regulisana glikemija česta kod pacijenata sa stabilnom anginom, a da je jedino gojaznost nezavisan prediktor koronarne ateroskleroze i poremećenih vrednosti glikemije [32]. U našim ispitivanim grupama nije postojala razlika u broju bolesnika koji su preležali infarkt miokarda. Kako se radi o bolesnicima sa koronarnom bolešću, nepostojanje razlike u učestalosti infarkta miokarda je očekivana, ali ono što je značajno jeste da, koronarografski kao i ehokardiografski nalaz leve komore, ipak ukazuju da je kod pacijenata sa dijabetes melitusom učestalost višesudovne koronarne bolesti bila značajnija, kao i veći stepen oštećenja leve komore, što je u skladu sa literaturom. Češća pojava NSAP kod nedijabetičara, može se protumačiti i kao posledica odsustva dijabetične neuropatije i česte „silent“ ishemije koja postoji kod dijabetičara, te je pojava bola u mirovanju bila češća karakteristika nedijabetičara. S toga se očekuje da je pojava prekordijalnog bola kod dijabetičara bila češća nakon neke vrste provociranja, tj. nakon testova opterećenja, pa se samim tim objašnjava veća učestalost SAP u grupi pacijenata sa dijabetes melitusom.

ZAKLJUČAK

Na osnovu rezultata ispitivanja utvrdili smo da je distribucija faktora rizika kao što su arterijska hipertenzija, porodično opterećenje koronarnom bolešću, pušenje, konzumacija alkohola bila istovetna u grupi sa dijabetes melitusom i onih bez dijabetes melitusa, dok je nivo holesterola bio viši u grupi sa dijabetes melitusom. Uprkos malom uzorku može se zaključiti da je prisustvo dijabetes melitusa od presudnog značaja za nastanak težih oblika koronarne bolesti. Težina se ispoljila kroz značajnije strukturne i funkcionalne promene leve komore i broj obolelih koronarnih arterija. Iako je studija rađena na malom broju pacijenata, može biti značajna za postavljanje hipoteza u budućim studijama, u kojima bi se istražili i drugi, potencijalni, faktori rizika kod gojaznih pacijenata sa dijabetes melitusom, koji u ovoj studiji nisu analizirani, a koji su možda od značaja za razvoj težeg stepena koronarne bolesti.

LITERATURA

1. Beljić-Živković T. Terapijski priručnik za Dijabetes tip 2, str. 11, Medicinski fakultet u Beogradu, 2012.
2. Terrence P. McGarty. Obesity and Type 2 Diabetes: Cause and Effect. The Telmarc Group, LLC; 2010.
3. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: (UKPDS 38). *BMJ* 1998; 317:703-13.
4. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-53.
5. Despres J. Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk. *Eur Heart J*. 2006 (Suppl):B4-B12.
6. McGill H, McMahan A, Hederick E et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation*. 2002;105:2712-2718.
7. Eldor R and Raz I. 2006. Lipotoxicity versus adipotoxicity - the deleterious effects of adipose tissue on beta cells in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*; 74 (Suppl. 1:3-8).
8. Prasanna Kumar KM. Gender Difference in Diabetes Mellitus, *Int J Diab Dev Countries* (1996), Vol. 16.
9. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Mster (PROCAM) Study: prevalence of hyperlipidemia with hypertension and/or diabetes mellitus and relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988;116:1713-1724).
10. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation* 1998;97:946-952 .
11. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Reiner Z, Keil U; EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17(5):530-40.
12. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O et al. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2011;32;1769-818.
13. Eds Durrington P, Sniderman A. In: *Fast Facts - Hyperlipidaemia*. Health Press Ltd, Oxford, Second Edition, 2002. 7-12.
14. Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents: Treatment recommendations of the National Cholesterol Education Program Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics*; 1992, 89 (Suppl): 525-584).
15. Kannel WB. Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J*. 1985 Nov; 110(5):1100-7.
16. Lewington S, Clarke R, Quzilbach N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360; 1902-13.
17. Škreb F, Starcevic B, Vlatkovic M, Pavlinovic Ž, Šimonovic L: Serum concentration of procollagen type III in thyroid disorder. *Period Biol* 1989; 91: 461-462.
18. Sabolic I, Salihagic A, Zimolo Z, Jurcevic S, Mackovic-Bašić M, Culic O, Starcevic B, Škreb F: Proton pathways in renal brush-border membranes from euthyroid, hypothyroid and hyperthyroid rats. *Period Biol* 1989; 91: 357-366.
19. Doll R, Hill AB. Lung cancer and other causes of death in relation to smoking. A second report on the mortality of British doctors. *Br Med J* 1956, 2:1071-81.
20. Bartechi CE, MacKenzie TD, Schrier RW. The humans costs of tobacco use. *N Engl J Med* 1994, 330:957-80.
21. A Report of the Surgeon General. Reducing the health consequences of smoking: 25 years of progress. Rockville, MD, US Department of Health and Human Services. Public Health Service, Center for Disease Control, Office on smoking and Health, DHNS Publication No (CDC)1989, 89-8411.
22. Cigarette smoking among adulta-Unated States, 1997. *MMWR Morb Mortal Weekly Rep* 1999, 48:993-6.
23. Savezni zavod za zaštitu zdravlja. Pušenje ili zdravlje. Beograd, 1996.
24. Grujić V. i saradnici. Analiza vulnerabilnosti odraslog stanovništva. U: Institut za zaštitu zdravlja Srbije- Zdravstveno stanje, zdravstvene potrebe i korićenje zdravstvene zaštite stanovništva Srbije. 2002.
25. Borzanović M, Stožinić SP, Borzanović B, Maravić V. Noviji pogledi na prirodu ateroskleroze i klinički značaj. *Med Data Rev* 2010;2(1):35-44.
26. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010 Mar;11(1):31-9.

27. Russo C, Jin Z, Homma S, Rundek T, Mitchell S.V. Elkind, R, Sacco L. and Di Tullio MR. Effect of diabetes and hypertension on left ventricular diastolic function in a high-risk population without evidence of heart disease. *Eur J Heart Fail.* 2010 May; 12(5): 454-461.
28. Fang ZY, Schull-Meade R, Leano R, Mottram PM, Prins JB, Marwick TH. Screening for heart disease in diabetic subjects. *Am. Heart J.* 149(2), 349-354 (2005).
29. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1998; 339:229-234.
30. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation.* 2000; 102: 1014-1019.
31. Müdespacher D, Radovanovic D, Camenzind E, Essig M, Bertel O, Erne P, Eberli FR, Gutzwiller F; Amis Plus Investigators. Admission glycaemia and outcome in patients with acute coronary syndrome. *Diab Vasc Dis Res.* 2007
32. Włodarczyk A, Strojek K. Glucose intolerance, insulin resistance and metabolic syndrome in patients with stable angina pectoris. Obesity predicts coronary atherosclerosis and dysglycemia. *Pol Arch Med Wewn.* 2008; 118 (12)

ENGLISH

ANALYSIS OF RISK FACTORS IN OBESE PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE, WITH AND WITHOUT DIABETES MELLITUS TYPE TWO

Vasić D.¹, Ivanović B.², Novaković T.³, Nikolić G.³, Orbović B.², Anđelković K.², Karadžić V.².

¹ Clinical Center Pristina, Gracanica

² Clinical Center of Serbia, Belgrade

³ Medical faculty University of Pristina

SUMMARY

Diabetes mellitus type 2 is one of the leading chronic diseases in the world and in our country, which is an important risk factor for development of cardiovascular morbidity and mortality. Objective. The aim of this research was making the estimation of risk factors in the etiology of coronary heart disease in obese patients with diabetes mellitus type 2. The study included 82 obese patients, of which 52 with diabetes mellitus and 30 without diabetes mellitus, in all of them coronary artery disease proven by coronary angiography. All were examined by clinical examination, laboratory tests and echocardiography. Based on the test results we found that the distribution of risk factors such as hypertension, family burden coronary artery disease, smoking, alcohol intake was the same in the obese patients with diabetes mellitus, and of those without diabetes mellitus. Echocardiography showed significantly larger left ventricle, lower ejection fraction, larger left atrium and significant mitral regurgitation. Also, in a group of patients with diabetes mellitus, there was significantly higher number of patients with multiple vessel coronary disease. Despite the small sample, we can conclude that the present of diabetes mellitus in obese patients is crucial for severe forms of coronary artery disease. Severity is expressed through significant structural and functional changes in the left ventricle and the number of diseased coronary arteries.

Keywords: Dyslipidemia, hypertension, smoking, alcohol intake

UTICAJ UDRUŽENIH PSIHOSOMATSKIH FAKTORA NA KLINIČKU SLIKU ACNE VULGARIS

AUTORI

Dejanović L.¹, Relić M.²

¹ Dermatovenerološka Klinika, KBC Priština, Gračanica, Srbija

² Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica, Srbija

KORISPONDENT

LIDIJA DEJANOVIĆ

Dermatovenerološka Klinika, KBC
Priština, Gračanica, Srbija

✉ dejanovic@yahoo.com

SAŽETAK

Akne vulgaris su hronično inflamatorno obolenje pilosebacealne jedinice. Dermatološka obolenja često su asocirana sa psihološkim problemima koje ima pacijent. Psihodermatološke bolesti (akne) su asocirani sa kožnim simptomima koje nisu direktno povezani sa psihom, ali reaguju na emocionalne situacije, kako što je stres. Cilj ovog rada je da se utvrdi da li postoje određene psihološke karakteristike, koje su zajedničke za čitavu grupu obolelih, i da li postoji korelacija između težine kliničke slike i psiholoških parametara. Naše istraživanje je obuhvatilo 30 pacijenata sa tri klinička oblika akni. Za identifikaciju i dijagnostiku psihičkih poremećaja korišćen je test ličnosti Kornel-index. Zastupljeni rezultati su neurastenični parametri, parametri konverzije i parametri psihopatije u različitom procentu kod oba pola i različite kliničke slike. Dobili smo pokazatelje za grupisanje više jednovremenih nalaza. Pokazali smo korelaciju udruženih 2-6 psihosomatskih poremećaja kod muškog pola sa lakšim oblikom akni. Kod ženskog pola sa bilo kojim oblikom akni, odgovorni su bili 7-12 udruženih nalaz. Udruženost više psihosomatskih faktora može da bude odgovorna za pojavu bilo kog oblika acne vulgaris.

Ključne reči: psihodermatološki poremećaj, oblik kliničke slike, psihološki parametri.

UVOD

Akne vulgaris su svakodnevni kožni poremećaj koji se javlja kod 85% adolescenata i mladih. Zadnjih godina došlo je do pomeranje uzrasta, od školske dece do starijih tinejdžera i do radne populacije (iako češće u blažem obliku, ali trajnijem). Od posebnog značaja je psihosocijalni uticaj akni kod adolescenata, životnom dobu u kojem njihova pojava dovodi do potrebe za suočavanjem sa promenom u telesnom izgledu, koji je značajan i bez akni. Drugo i same godine adolescencije su kritično doba za razvoj identiteta, koji je važan deo u razvoju slike o sebi, vlastitom telu, polna sazrevanja i socijalizacija osobe [1]. Uticaj acni na slici o svome telu je glavni factor koji se povezuje sa simptomima depresije i suicida [2].

Acne vulgaris i Psoriasis vulgaris, često se smatraju nevažnim u usporedbi sa bolestima drugih organskih sistema, ali instrukcije za ispitivanje kvaliteta života ukazali su da ove bolesti mogu da rezultiraju sa smanjenim samopoštovanjem, poteškoćama u društvenom funkcioniranju, kako i u povećanju incidencije anksioznosti, depresije i suicida [2]. Brojna su istraživanja pokazala da 30-50% bolesnika sa aknama u uzrastu od 12-20 godina imaju simptome anksioznosti, depresije, osećanje stida i socijalne izolacije, smanjenje samopoštovanja i samopouzdanja [2,3,4,5,6].

Kožne bolesti kao što su: acne vulgaris, psoriasis vulgaris, alopecia areata, dermatitis atopica, purpura psihogenes, rosacea, dermatitis seborhoica i urticaria

pripadaju grupi psihosomatskih poremećaja. Akne vulgaris je obolenje kože koje je značajno povezano sa stresom. Važno je znati da nije uzrokovano stresom, ali ga stres pogoršava [7].

Klinička slika acne vulgaris. Postoji polimorfizam. Fizički znaci su seboreja, ne-upaljena i upaljena oštećena koža i ožiljci. Postoje 3 tipa ne-upaljena oštećenja kože: mikrokomedoni, komedoni i zatvoreni komedoni [8].

Inflamatorna oštećenja mogu biti papule ili pustule, i noduli. Kongestivne folikularne papule su hronične, eritematozne, umereno bolne i javljaju se u naletima, dok se dubole folikularne papule nalaze u dermu i sporo se resorbuju. Pored velikih pustula mogu se videti i duboki inflamacioni nodusi. Veće ciste javljaju se kao subkutana formacija sa jasno naznačenom fluktuacijom, a pokrivena koža je normalne boje ili lako inflamovana. Ove promene nastaju inkapsulacijom makrofagnog infiltrata i predstavljaju pseudociste [9].

CILJ RADA

Sa obzirom da kog akni vulgaris određeni emocionalni problemi (stres), duboko ukorenjeni od perioda ranog detinjstva do prepubertetske faze u razvoju, kod određene strukture ličnosti dovode do psihodermatoze, glavni cilj ovog rada je da se rasvetli etiopatogeneza akni.

MATERIJAL I METODE

U okviru ovog rada obrađeni su ambulantno lečeni bolesnici. 30 bolesnika je pregledano i na osnovu njihovih kožnih promena izvršena je kategorizacija akni.

Za objektivizaciju težine kliničke slike izvršena je kategorizacija akni po W.J. Cunliff-u(10).

- lakši oblik akni (0.1-1) - diseminovani komedoni i pustule
- srednje teški oblik akni (1-4) - inflamirani komedoni i pustule
- težak oblik akni (5-10) - brojne papulopustule i diseminovani nodusi i ciste [10,11].

Intenzitet promena (lezija) je vrednovana po skali od 0-3 [12].

- 0 (Nema promena);
- 1 (do 5 morfe);
- 2 (od 6 do 15 morfa);
- 3 (više od 15 morfa).

Vrednovanje eritema

- 0 nema
- 1 blag
- 2 srednje jak
- 3 jak

Zbir vrednosti je ukupan skor promena.

Na svakom kontrolnom pregledu merene su kožne promene od strane ispitivača i data je ocena (skor) intenziteta promena.

Za identifikaciju i dijagnozu psihičkih poremećaja korišćen je test ličnosti-Kornel index [13].

Statistička obrada podataka. Dobijeni rezultati su obrađeni sledećom metodologijom statističke obrade.

- prikupljanje i statističko sređivanje podataka
- tabeliranje statističkih podataka
- testiranje dobijenih rezultata statističkim testovima: studentovim t-testom,
- χ^2 , Mann-Whitney.

- kada je razlika očigledna tada se ona po pravilu ne dokazuje.

REZULTATI

Psihosomatski status (kornel index) u odnosu na pol prikazan je u Tabeli 1. gde se vidi da anksioznost, hipersenzitivnost, agresivnost, hipohondričnost i paranoidne tendencije su zastupljene u velikom procentu kod oba pola.

Tabela 2. prikazuje zastupljenost kliničkog oblika akni u odnosu na pol. Primenom statističke procedure dokazuje se da postoji signifikantna razlika u raspodeli verovatnoća težine oblika akni u odnosu na pol ($p=0.042<0.05$). Ova razlika se ogleda u tome da je kod ženskog pola sa signifikantno velikom verovatnoćom zastupljen lakši oblik akni (78.6% prema 21.4%), a kod muškog pola slična je verovatnoća zastupljenosti lakšeg i težeg oblika akni (43.7% prema 56.3%).

Pojavu akni srednje teškog i teškog oblika kod ženskog pola su ređa pojava: kod 3 bolesnice bilo je ovog oblika akni od ukupno 14 obolelih. Analiza malog broja

bolesnica (3) u odnosu na broj nalaza psihosomatskog statusa (12) ne daje pouzdane rezultate, tako da prikazani rezultati mogu poslužiti kao informativni.

U Tabeli 3. prikazan je klinički oblik akni u odnosu na pol i psihosomatski status. Uočava se sledeće ; kod muškog pola primenom studentovog t testa dokazuje se da sledeći nalazi pojedinačno utiču na pojavu akni lakšeg oblika: anksioznost 87.7%; paranoidne tendencije 85.7%; hipersenzitivnost 57.1%; depresivnost, opsesivno-kompulzivne smetnje, agresivnost, hipohondričnost i fobične tendencije 42.9%; ostali nalazi psihosomatskog statusa:impulsivne tendencije 28.6%, a inhibitorno, gastrointestinalno i kardiovaskularno konverzivne smetnje 14.3%.

Kod pojave akni srednje teških i teških oblika akni kod muškog pola pojedinačni nalazi: anksioznost, paranoidne tendencije, hipohondričnost 100%; hipersenzitivnost i agresivnost 88.9%;opsesivno-kompulzivne smetnje, impulsivne i fobične tendencije 55.6%; kardiovaskularno konverzivne smetnje 44.4% ostali nalazi sa manjom verovatnoćom utiču na pojavu akni srednje teškog i teškog oblika akni.

Kada se posmatraju pacijenti ženskog (N=11) slika je drugačija. Najveći uticaj na pojavu acni lakšeg oblika ima 11 od 12 nalaza psihosomatskog statusa :

Anksioznost 100%; Hipersenzitivnost i paranoidne tendencije 90.9%, Agresivnost 81.8%; Inhibitorno konverzivne smetnje , impulsivne i fobične tendencije 72.7%; opsesino kompulzivne smetnje, hipohondričnost 63.6%; depresivnost 45.5% ($p=0.081$ do $p=0.409>0.05$). Samo gastrointestinalno konverzivne smetnje sa signifikantno manjom verovatnoćom su vezane za pojavu akni lakšeg oblika).

GI- gastrointestinalne
KV-kardiovaskularne

Ovaj veliki broj nalaza, kada se posmatra njihov pojedinačni uticaj, na daje dovoljno validan odgovor o uticaju na pojavi akni bilo kog oblika ni kod jednog pola. Uočeno je da je pokazatelj o grupisanju više jednovremenih nalaza dao rezultate. Adekvatno opredelenje usledilo je grupisanjem jednovremenih nalaza (psihosomatskog statusa) od 2 do 6 i od 7 do 12. Tabela 4. Primenom statističke procedure (Mann- Whitney U, χ^2 test), dobili smo sledeće rezultate.Udružene psihosomatske smetnje bilo koje od navedenih klasa (2 do 6 ili 7 do 12) na sličan način su raspoređene kod oba pola. Međutim kod muškog pola u obe klase verovatnoće su međusobno slične, za razliku od ženskog pola gde je verovatnoća udruženih, jednovremenih, nalaza 7-12 signifikantno veća od verovatnoće nalaza od 2-6. Od ovoga sledi da se prikaže kako udruženi nalazi korelišu sa pojavom akni lakšeg, odnosno srednje i težeg oblika, posebno kod muškog i ženskog pola.

Dalje ispitivanje primenom statističkih procedura pokazuje da kod muškog pola lakši oblici akni (85.7% prema 14.3) u korelaciji sa klasom od 2-6 udruženih nalaza, a kod srednje teškog i teškog oblika akni udruženost nalaz obe klase jednaka. Kod ženskog pola situacija je drugačija. Naime i kod lakšeg i srednje teškog i teškog oblika akni,radi se o uticaju psihosomatskog statusa u klasi od 7-12 (81.8 prema 18.2) za lakši oblik i 100% za srednje težak i teški oblik akni.

Tabela 1. Raspodela verovatnoća Korenel indexa pacijenata prema polu

Psihosomatski status-kornel index	Muški (N=16)		Ženski (N=14)	
	N	%	N	%
Anksioznost	15	93.8	14	100
Hipersenzitivnost	12	75.0	13	92.9
Depresivnost	4	25.0	6	42.9
Ops.komp.smetnje	8	50.0	10	71.4
Paran.tendencije	15	93.8	13	92.9
Agresivnost	11	68.8	11	78.6
Hipohondričnost	12	75.0	10	71.4
Inh.konv.smetnje	4	25.0	10	71.4
GIkonv. smetnje	2	12.5	7	50.0
KVkonv. smetnje	5	31.3	8	57.1
Impul. tendencije	7	43.8	9	64.3
Fobične tenden.	8	50.0	11	78.6

Tabela 2. Raspodele verovatnoća oblika akni u odnosu na pol

Oblik akni	Muški		Ženski	
	N	%	N	%
Lakši	7	43.7	11	78.6
Srednje teški i teški	9	56.3	3	21.4
Ukupno	16	100.0	14	100.0

Tabela 3. Raspodele verovatnoća oblika akni u odnosu na pol i psihosomatski status

Psihosomatski status-nalaz	Oblik akni (Muški pol N=16)				Oblik akni (Ženski pol N=14)			
	Lakši (N=7)		Srednje teški i teški (N=9)		Lakši (N=11)		Srednje teški i teški (N=3)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Anksioznost	6	85.7	9	100.0	11	100.0	3	100.0
Hipersenzitivnost	4	57.1	8	88.9	10	90.9	3	100.0
Depresivnost	3	42.9	1	11.1	5	45.5	1	33.3
Opses-kompilsične smetnje	3	42.9	5	55.6	7	63.6	3	100.0
Paranoid.tendencije	6	85.7	9	100.0	10	90.9	3	100.0
Agresivnost	3	42.9	8	88.9	9	81.8	2	66.7
Hipohondričnost	3	42.9	9	100.0	7	63.6	3	100.0
Inhib. konverzivne smetnje	1	14.3	3	33.3	8	72.7	2	66.7
GI konverzivne smetnje	1	14.3	1	11.1	4	36.6	3	100.0
KV konverzivne smetnje	1	14.3	4	44.4	7	63.6	1	33.3
Impulsivne tenden.	2	28.6	5	55.6	8	72.7	1	33.3
Fobične tendencije	3	42.9	5	55.6	8	72.7	3	100.0

Tabela 4. Raspodele verovatnoća udruženih nalaza psihosomatskog statusa u odnosu na pol

Psihosomatski status (udruženi nalazi) Broj	Muški		Ženski	
	N	%	N	%
Od 2-6	9	56.2	4	33.3
Od 7-12	7	43.8	8	85.7
Ukupno	16	100.0	12	100.0

U Tabeli 5. vidi se da kod muškog pola sa lakšim oblikom akni i u obe klase se vidi određeno grupisanje, (da kod većeg broja se udružuje više istih nalaza). T.j prisutna je anksioznost oko 20-60%, dok je redak događaj 5%, a na kraju paranoidne tendencije od 10-60% i udruženost nalaza od 2-6 klase.

Kod pacijenata muškog pola sa srednje teškim i teškim oblikom akni, kada postoji udruženost od 2-6 nalaza, najznačajniji uticaj imaju anksioznost (10-60%), hipersenzitivnost (5-30%), paranoidne tendencije (10-20%), isto i agresivnost, a hipohondričnost (5-10%). Kod klase od 7-12, najznačajniji uticaj imaju: anksioznost od 10-50%, hipersenzitivnost od 5-30%, paranoidne tendencije od 10-60%, agresivnost od 20-70% i hipohondričnost 5%.

U Tabeli 6. prikazane su podaci broja udruženih nalaza za svakog ispitanika ženskog pola sa lakšim,

odnosno srednje teškim i teškim oblikom akni u odnosu na psihosomatski status za klase 2-6 i 7-12 udruženih nalaza. Uočava se da udruženost nalaza je u klasi 7-12 kod lakšeg oblika akni. Anksioznost (70-90%); hipersenzitivnost (index 10%, retko 60-100%); opsesivno kompulzivne smetnje (30-70%); paranoidne tendencije (10-60%); agresivnost (20-70%); inhibitorno konverzivne smetnje (10-20%); kardiovaskularne (60-80%, ređe 5-10%); impulsivne (30-60%) i fobične (od 20-70%).

Bolesnici ženskog pola sa srednje teškim i teškim oblikom akni, bile su samo 3 (od 14), i imale su udruženost nalaza u klasi od 7-12. Dominantni su Anksioznost (40-60%); opsesivno kompulzivne smetnje (5%), paranoidne (10-20%), gastrointestinalne (10-60 i do 70%) i fobične tendencije (10-20%).

Tabela 5. Udruženi nalazi psihosomatskog statusa - Kornel index (%) kod ispitanika muškog pola u odnosu na pojavu lakšeg, srednje teškog i teškog oblika akni

Udruženi nalazi		MUŠKI POL (N=7) lakši oblik akni											
Od-do	Br. po pacijentu	a	s	d	o	p	t	h	i	g	k	n	f
2-6	2	40			10								
	3	5	5			20							
	3					10		10					20
	4	20		10		10							5
	6	20	10	60	10	20	70						
7-12	6	60	5			10	20	5				30	
	12	90	40	60	50	60	70	70	30	50	40	30	60
Udruženi nalazi		MUŠKI POL (N=9) srednje teški i teški oblik akni											
Od-do	Br. po pacijentu	a	s	d	o	p	t	h	i	g	k	n	f
2-6	4	20				20	20	5					
	5	20	10			10	20	10					
	5	50	5			10	10	5					
	7	40	20		10	10		5			10		5
7-12	7	10	30			20	20	5	10			30	5
	8	50	10		30	20	50	5				30	20
	8	30	10		10	10	70	5			10	60	
	10	50	5		30	60	40	5	10		10	10	5
	12	60	10	90	30	90	30	10	5	10	10	30	5

Šifra nalaza: a-anksioznost; s-hipersenzitivnost ; d-depresivnost; o-opsesivno kompulzivne smetnje, p-paranoidne tendencije; t- agresivnost ; h-hipohondričnost; i-inhibitorno-konverzivne smetnje; g-gastrointestinalno konverzivne smetnje; k-kardiovaskularno konverzivne smetnje; n-impulsivne tendencije; f-fobične tendencije

Tabela 6. Udruženi nalazi psihosomatskog statusa - Kornel index (%) kod ispitanika ženskog pola u odnosu na pojavu lakšeg, srednje teškog i teškog oblika akni

Udruženi nalazi		ŽENSKI POL (N=11) lakši oblik akni											
Od do	Br. po pacijentu	a	s	d	o	p	t	h	i	g	k	n	f
2-6	3	10	5			5							
	3	10				5		5					
	7	10	5				10	5	10	10	10		
	8	80	40			70	70		20			60	60
7-12	8	90	40	10			50				10	30	70
	9	80	5			30	20		20	40		30	30
	11	70	20	10		30	10	30	10		80	30	40
	11	90	20	100		30	40	5	10		80	60	60
	11	40	30			30	30	5	10		80	60	60
	12	70	10	10		50	20	5	10	5	5	5	20
	12	90	50	60		40	40	40	20	5	60	60	5
Udruženi nalazi		ŽENSKI POL (N=3) srednje teški i teški oblik akni											
Od do	Br. po pacijentu	a	s	d	o	p	t	h	i	g	k	n	f
7-12	8	40	5			30	10	10	10	10			20
	9	50	5			10	10	10	5	10	30	60	10
	10	60	20	10		10	20	40	5		60	30	20

DISKUSIJA

Acne vulgaris su veoma često obolenje kože koje se javlja kod 85% adolescenata i mladih [14].

Adolescencija je veoma dug, prelazni period između detinjstva i odraslog doba. Psihički i telesni procesi u ovoj razvojnoj fazi su otvoreni za promenu i uzajamno su razvojno zavisni, tako da se broj psihosomatskih poremećaja može očekivati kod pojedinaca prirodno sklonih psihosomatskom tipu reagovanja, kao i kod pojedinaca u sredinama i porodicama koje ne uvažavaju emocionalne i psihološke potrebe i u kojima vlada jaka inhibicija slobode ponašanja, misli i osećanja. Još od uspostavljenja koncepta psihosomatskih poremećaja u radovima F. Aleksander-a i Dunbarove, preko radova pariske i bostonske

škole pa sve do novih studija, uočavaju se zajedničke psihološke odrednice psihosomatske ličnosti bez obzira na vrstu poremećaja. Prikupljeno je dosta podataka koji potvrđuju mišljenje da psihosomatski bolesnici poseduju nekoliko zajedničkih psiholoških osobina [15].

U ovom radu smo dokazali da su kod ispitanika muškog pola sa lakšim oblikom akni zastupljeni neuras-tenični parametri: anksioznost, fobija, hipersenzitivnost, depresivnost i opsesivnost; parametri konverzije: inhibitorne, GI, KV, hipohondričnost parametri psihopatije: impulsivnost, agresivnost i paranoidnost.

Kod muškaraca sa srednje teškom i teškom kliničkom slikom acne vulgaris, svi parametar, i neuras-tenični, parametri konverzije i psihopatije su zastupljeni u većem procentu. Kod ispitanika ženskog pola sa lakšim

oblikom akni svi nalazi su izraženi u visokim procentima, dok pojava srednje teškog i teškog oblika akni kod ispitanika ženskog pola je ređa pojava i analiza psihosomatskih rezultata ne daje pouzdane rezultate.

Pikardi i sar. [16] su pronašli visok uticaj psiholoških faktora kod akni, (>30%) koristeći upitnik SHQ12.

Garrie i Garrie [17] koristeći STAI (test ličnosti koji meri anksioznost), pokazuje signifikantno visoke skorove anksioznosti kod pacijenata sa aknama, međutim Medansky [18], nije našao visoke skorove za anksioznost kod pacijenata sa težim oblikom akni.

Polengi i sar. [19] su ispitali 33 pacijenata sa aknama i pokazali da su imali najviše pacijenata sa depresijom i konfliktnom strukturom ličnosti, ali nisu uspeli da dokažu povezanost obih faktora sa kliničkom slikom.

Rapp i sar. [20] su pokazali da kod 479 obolelih od akni, bes izazvan kvalitetom života obolelih u vezi je sa njihovim zadovoljstvom sprovedenom terapijom.

U našem radu pomoću Kornel index-a dobili smo značajan broj poedinačnih nalaza psihosomatskih faktora koji su vezani za pojavu akni. Kod muškog pola sa lakšim oblikom akni prisutno je 8 od 12 psiholoških parametara, a kod srednje teškog i teškog oblika 9 od 12 parametara. Kod ženskog pola sa lakšim oblikom akni prisutno je 11 od 12, dok ispitanice sa srednje teškim i teškim oblikom nisu bile adekvatne za ispitivanje. Zbog nevalidnosti pojedinih

nalaza o uticaju na pojavu akni bilo kog oblika kod oba pola, dobili smo pokazatelje za grupisanje više jednovremenih nalaza kod određenih oblika akni. Rezultati koji smo dobili pokazali su korelaciju udruženih 2-6 psihosomatskih parametara sa pojavom lakšeg oblika akni kod muškog pola, dok kod ženskog pola sa bilo kojim oblikom akni, odgovorni su bili parametri u klasi od 7-12.

ZAKLJUČAK

Kožne promene kod acne vulgaris su česta psihosomatska manifestacija kod pacijenata sa psihosomatskom poremećajima. Za pojavu akni određenog kliničkog oblika kod oba pola, mogu da budu odgovorni udruženi psihosomatski faktori, tako da psihosomatski faktori imaju veliki značaj u pojavu acne vulgaris.

LITERATURA

1. Koo JYM, Smith LL: Psychologic Aspects of Acne. *Pediatr Dermatol* 1991;8:185-8
2. Smith JA, Krowchuk DP. Impact of acne on quality of life in adolescents. U: Rajagoplan R, Sheertz EF, Anderson RT, eds. *Care management of skin diseases: Life quality and economic impact*. New York: Marcel Dekker, 1998.
3. Gupta MA, Gupta AK: Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol* 1998;139:846-50.
4. Koo JYM. The psychosocial aspects of acne: Patient's perceptions, *J Am Dermatol* 1995;32:26-30
5. Fried RG, Wechsler A. Psychological problems in the acne patients. *Dermatol Therapy* 2006; 19:237-40.
6. Morgan M, McCreedy R, Simpson J i sar. *Dermatology quality of life Scales: a measure of the impact of skin diseases* *Br J Dermatol* 1997;136:202-6.
7. Buljan D., Šitum M., Buljan M: Dijagnostika i klasifikacija psihodermatoloških poremećaja. U: Buljan D., Šitum M., Buljan M., Živković Vurnek M: *Psihodermatologija*; Naklada Slap, 2008; 3: 77-9.
8. Schering's dermatology and Immunology research Groups. The fundamentals of acne. In: *The management of acne*, Published by Schering AG Center of Dermatology; 30:4-5.
9. Milojević M., Bašanović J.: Akne. U: *Dermatovenerologija*. Vojnomedicinski zavod. Vežalpress, Beograd. 2000;65:729-35.
10. Cunliffe WJ. Acne Grading in: *A brief guide to the management and Treatment of acne*. SHCLC. Reprint March 1992:14-5.
11. Gollnich HPM. *J Dermatol* 1999; 15(suppl 3). 1-4.
12. Paravina M, Novine u lečenju akni, Novine u estetskoj medicini i dermokozmetici. 2004;44-53.
13. Weider A et al. The Kornel index: American group Therapy Association annual Meeting, 1954.
14. Rademaker M, Garioch JJ, Simpson NB. Acne in School - children; no Longer a concern for dermatologist, *Br. Med J.* 1989; 298:217-19.
15. Stoudemire A, McDaniel JS. Psychological factors affecting medical condition. Chapter 25. In: Kaplan HI, Sadock B (ed). *Comprehensive textbook of Psychiatry*, Seventh edition in CD-ROM, Philadelphia, Williams&Wilkins, 2000.
16. Picardi A, Abeni D. Et al. Psychiatric morbidity in dermatological outpatients; an issue to be recognized. *Br J Dermatol* 2000. 143: 983-91-
17. Garrie S, Garrie E. Anxiety and skin disease in cutis, 1979; 22:205-8.
18. Medansky R. Self- evaluation of acne and emotion: a pilot study in: *Psychosomatics* 1981; 22:379-83.
19. Polenghi MM, Zizak S, Molinari E. Emotions and acne in: *Dermatol Psychosom* 2002; 3:20-25.
20. Rapp DA, Brenes GA et al. Anger and acne; implications for quality of life patients satisfactions and clinical care, *Br J Dermatol* 2004; 151(1):183-9.

THE INFLUENCE OF UNITED PSYCHOSOMATIC FACTORS ON CLINICAL FEATURES OF ACNE VULGARIS

Dejanović L.¹, Relić M.²¹ Clinic for dermatological diseases KBC- Priština, Gračanica² Clinic for dermatological diseases Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica**SUMMARY**

Acne is a chronic inflammatory disorder of the pilosebaceous unit. Dermatological disorders are often associated with a variety of psychological problems which the patient have. Psychodermatologic disorders (acne) are associated with skin problems that are not directly connected to the mind, but that react to emotional states, such as stress. The aim of this article is to show if there is any psychological characteristic which are common for the whole group of ill-patients from acne, as well as whether there is correlation between any type of acne and psychological parameters. Own exploration consist at thirty patients with three clinical type of acne. Personality test-Kornel index were used for identification and diagnostic psychosomatic disorders. The results are: neurastenic parameters, parameters of conversion and parameters of psychopathy in diferent percent at both sex, and diferent clinical features. We shaw correlation united 2-6 psychosomatic disorders in male sex with softly type of acne. In female sex with any type of acne are responsible 7-12 united findings. The association of several psychosomatic factors could possibly be responsible for the onset of acne at any type.

Keywords: psychodermatological disorder, the form of clinical features, psychosomatic parameters.

HRONIČNI LARINGITIS KAO POSLEDICA GASTROEZOFAGUSNE REFLUKSNE BOLESTI

AUTORI

Trajković R.¹, Trajković B.², Todorović D.², Đokić N.², Inić Kostić B.²

¹ Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica, Srbija

² Dom Zdravlja Gračanica, Gračanica, Srbija

KORESPONDENT

RADA TRAJKOVIĆ

Medicinski fakultet, Univerzitet u
Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

✉ biljatrajkovic@gmail.com

SAŽETAK

Refluks želudačnog sadržaja do nivoa ždrela i larinksa naziva se laringofaringealni refluks, koji može postojati kao takav ili laringealni i faringealni refluks kao posebni entiteti, i kao takvi dovesti do drugih oboljenja kao što su rinitis, sinusitis, otitis media, prekanceroznih i kanceroznih stanja. Utvrditi povezanost i uticaj gastroezofagusne refluksne bolesti na pojavu, učestalost i dužinu trajanja zapaljenskih procesa i oštećenje sluzokože larinksa. Svi pacijenti su obrađeni anamnestički, laboratorijski i kod svih je odrađena indirektna hipofaringo i laringoskopiya. Podaci o odrađenoj gastroskopiji dobijeni su na osnovu povratnih specijalističkih izveštaja gastroenterologa. 120 ispitanika sa dispeptičkim tegobama, kod kojih je anamnestički postojao i neki od simptoma oboljenja gornjih disajnih puteva. 62 (51,66%) ispitanika muškog i 58 (48,33%) ženskog pola. Prosečna starosna dob 54 godine. U 82 (68,33%) ispitanika bila je pojačana salivacija (jedan od vodećih simptoma) od tog broja u 61 (74,39%) ispitanika bio je prisutan i laringitis. U 68 (56,66%) slučajeva gde je kašalj bio dominantan simptom, laringitis je bio prisutan u 26 (38,23%). Kod ukupnog broja pacijenata sa globus senzacijama 70 (58,33%), laringitis je bio prisutan u 38 (54,28%) ispitanika. Pušenje je bilo zastupljeno sa 65,83% (70) ispitanika, procenat ispitanika sa hroničnim laringitisom u ovoj grupaciji iznosio je 69,62% (55) ispitanika. Nakon odrađene gastroskopije i otorinolaringoloških pregleda, kod 62 (51,66%) ispitanika dijagnostifikovana gastroezofagusna refluksna bolest (GERD), od tog broja, kod 43 (69,35%) ispitanika bio dijagnostifikovan i laringitis. Nakon tromesečnog praćenja pacijenata posle uvođenja terapije (H2 blokatori, inhibitori protonske pumpe i antacidi) kod 28 (65,11%) ispitanika (od ukupno tretiranih), došlo je do poboljšanja nalaza. Rezultati ove studije ukazuju na značajnu korelaciju između gastroezofagealne refluksne bolesti i hroničnog laringitisa, kao i na povoljan uticaj i dejstvo antacidne terapije u lečenju laringitisa.

Ključne reči: laryngitis, refluks, dispepsija

UVOD

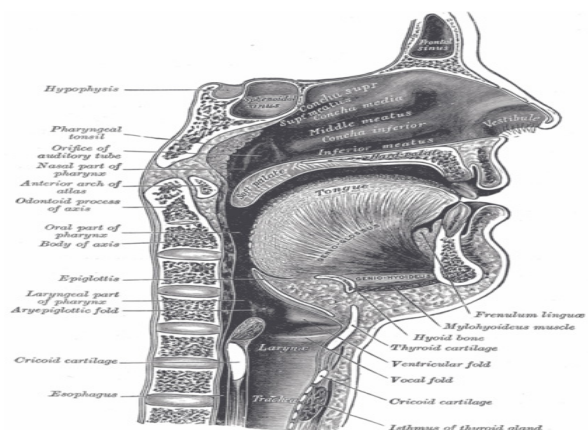
Brojnim studijama je pokušavano da se nađe uzročna posledična veza između gastroezofagusne refluksne bolesti (GERD) i velikog broja bolesti gornjih disajnih puteva kao što su: laringealni malignitet, astma, hronični kašalj, rinitis, sinusitis, otitis media itd. Stezanje, bol i žarenje u ždrelo, narocito ujutro, uporan kašalj, osećaj stranog tela i "knedle" u grlu, slivanje sekreta iz zadnjih partija nosa su samo neke od smetnji koje kod velikog broja osoba neobjašnjivo dugo traju i opstaju uprkos lečenju.

U našoj sredini je gotovo nepoznato čak i stručnjacima da pomenuti simptomi mogu biti posledica vraćanja želudačne kiseline. Patofiziološki mehanizam je vrlo kompleksan i objašnjava se, kako direktnim dejstvom gastričnog refluksa, tako i vagusom posredovanim neurogenim mehanizmima, što objašnjava i udaljene efekte.

Ova pojava se često ne prepoznaje zato što samo trećina osoba kod kojih se kiselina podiže u ždrelo ima specifične simptome (gorušicu, bol iza grudne kosti, bol u želucu i nadutost stomaka) a jako je vazno naglasiti da

čak 70% pacijenata nema nikakvih problema sa želucem, a ima tegobe od kojih posebno ističemo uporan kašalj, knedlu u grlu, slivanje sekreta, čestu promuklost (naročito kod nepušača) kao i probleme sa glasom profesionalnih pevača.

Slika 1. Anatomski odnos ždrela i jednjaka



Refluks želučnog sadržaja do nivoa ždrela (pharinx) i larinksa naziva se laringofaringealni refluks, koji može postojati kao takav ili laringealni i faringealni refluks kao posebni entiteti, i kao takvi dovesti do drugih oboljenja kao što su rhinitis, sinusitis, otitis media itd.

Laringofaringealni refluks i laringealni refluks sami po sebi predstavljaju različite entitete u odnosu na gastroezofagealnu refluksnu bolest i oesophagitis (Slika 1).

Laringofaringealni refluks, to je noviji klinički entitet koji je do nedavno, a u svakodnevnoj praksi je još uvek neprepoznat ili se tumaci kao atipični gastroezofagealni refluks (GER). Rasvetljavanje uloge laringofaringealnog refluksa u patogenezi navedenih bolesti moglo bi promeniti dosadasnje preventivne i terapijske postupke.

KLINIČKE MANIFESTACIJE

Najčešći simptom laringofaringealnog refluksa je promuklost (disfonija), prisutna u skoro svih bolesnika. Uoceno je da se bolesnici s intermitentnom promuklošću nekoliko puta godišnje zale na laringitis koji traje danima ili čak nedeljama. Sledeći simptom po učestalosti jeste suvi nadražajni kasalj, zatim globus faringeus i disfagija kod određenog broja pacijenata. Od ostalih simptoma prisutni su sledeći: i to: na nivou ždrela - hronični faringitis i Zenkerov divertikulum; na nivou larinksa - laringospazam, fiksacija aritenoida, laringealna stenoza i Reinkeov edem, cvorici na glanicama, rekurentni respiratorni papilomi, rekurentne leukoplakije i karcinom larinksa; na nivou pluća - hronične opstruktivne plućne bolesti, bronhiektazije i aspiracijska pneumonija; od ostalih - hronični sinuzitis, upale srednjeg uva, opstruktivna noćna apnea i kariozna denticija. Što se tiče povezanosti malignih oboljenja sa prisutnošću laringofaringealnog refluksa još nema značajnih otkrića u svetskoj medicini ali nije isključena i ta opcija.

S obzirom na težinu simptoma, laringofaringealni refluks se deli u tri grupe:

1. blagi - bolesnici s blagim laringofaringealnim refluksom imaju simptome koji im smetaju, ali ne narušavaju njihove svakodnevne aktivnosti na poslu i privatno.
2. teški - imaju oni bolesnici kojima simptomi znatno narušavaju kvalitet života remeteci ih u svakodnevnom profesionalnim i privatnim aktivnostima.
3. životno ugrožavajući - javlja se u bolesnika u kojih postoji opstrukcija disajnih puteva, recimo zbog glotisne ili subglotisne stenoze, laringospazma, astme, displazije ili karcinoma.

KLINIČKI NALAZ KOD LARINGOFARINGEALNOG REFLUKSA

S obzirom da simptomi i kliničke manifestacije jesu opisane, klinička dijagnoza može biti otežana. Simptomi se mogu pojaviti bez promena na sluznici grkljana, ždrela, a mogu biti i nespecifični. Stoga kliničari moraju bazirati dijagnozu laringofaringealnog refluksa na kombinaciji različitih pokazatelja, uključujući simptome, kliničke nalaze i rezultate kliničkih testova.

Postoje neki klasični klinički nalazi koji ukazuju na refluks ovog tipa. Tipične promene uzrokovane refluksom nalaze se u grkljanu i opisuju se nakon fiberoendoskopskog pregleda. Najznačajnije i patognomonične promene su

edem i eritem zadnje komisure larinksa - takozvani laryngitis posterior.

Laryngitis posterior - Zadnji laringitis zajedno sa još sedam drugih promena koje se nalaze u larinksu, a mogu se pojaviti kao posledica refluksa, i uvrštene su u tzv. refluks finding score (RFS).

To su: pseudosulkus vokalis, ventrikularna obliteracija, eritem/hiperemija, edem glasnica, difuzni laringealni edem, hipertrofija zadnje komisure, granulom/granulacije i gusti endolaringealni mukus.

Pseudosulcus vocalis jedan je od najčešćih nalaza kod laringofaringealnog refluksa. Ta promena nastaje kod edema ispod površine glasnice koji se širi od prednje do zadnje komisure. Najnovija klinička istraživanja pokazuju da je pozitivna vrednost sulkusa za laringofaringealni refluks vrlo visoka, 90%, a senzitivnost i specifičnost 70%, odnosno 77%.

Ventrikularna obliteracija takođe je čest nalaz u grkljanu uzrokovan laringofaringealnim refluksom. Laringealni ventrikl je prostor između prave i lažne glasnice. Kad obe strukture postanu edematozne, taj se prostor smanji ili potpuno nestane. To je važan nalaz u dijagnostici laringofaringealnog refluksa i delotvornom antirefluksnom terapijom se smanjuje.

Eritem/hiperemija je prisutna u manje od 50% bolesnika s refluksom i nije uobičajen dijagnostički znak laringofaringealnog refluksa.

Edem glasnica pojavljuje se u rasponu od blage izraženog oblika do kliničke slike izrazitog Reinkeova edema. On je važan zato što i sasvim blagi edem može imati dramatičan učinak na glas.

Difuzni laringealni edem može biti blag, ali i toliko izražen da uzrokuje opstrukciju disajnih puteva.

Hipertrofija zadnje komisure takođe može biti blaga, ali i tako izrazita da uzrokuje znatnu obliteraciju disajnih puteva.

Granulomi/granulacije bilo gde u grkljanu smatraju se mogućim pozitivnim znakom laringofaringealnog refluksa. S obzirom da je etiologija laringealnih granuloma multifaktorijalna, uloga refluksa ovog tipa treba uvek biti suspektna. U velikom broju slučajeva antirefluksna terapija dovoljna je za izlječenje granuloma.

Gusti endolaringealni mukus je gust beli sekret na glanicama ili bilo gde drugde u larinksu takođe je pozitivan znak laringofaringealnog refluksa.

CILJ RADA

Cilj ove studije bio je da utvrdi povezanost i uticaj gastroezofagusne refluksne bolesti na pojavu, učestalost i dužinu trajanja zapaljenskih procesa i oštećenje sluzokože larinksa.

MATERIJAL I METODE

Studijom je obuhvaćeno 120 ispitanika, u periodu jun- decembar 2011. godine sa dispeptičkim tegobama, a kod kojih je na osnovu anamnestičkih podataka postojao i neki od simptoma oboljenja gornjih disajnih puteva.

Svi pacijenti su obrađeni anamnestički, laboratorijski i kod svih je obrađena indirektna hipofaringo i laringoskopija u kabinetu za ORL, Dom Zdravlja Gračanica.

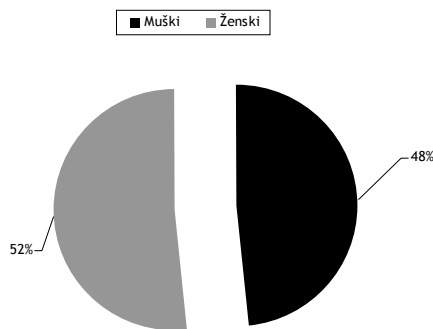
Podaci i nalazi o odrađenoj gastrokopiji dobijeni su na osnovu povratnih specijalističkih izveštaja gastroenterologa.

REZULTATI

Studijom je obuhvćeno 120 ispitanika, u periodu jun- decembar 2011. god. sa dispeptičkim tegobama, a kod kojih je na osnovu anamnestičkih podataka postojao i neki od simptoma oboljenja gornjih disajnih puteva.

Zastupljenost ispitanika u odnosu na pol iznosio je 62 (51,66%) ispitanika muškog pola i 58(48,33%) ženskog pola

Grafikon 1. Polna struktura ispitanika



Prosečna starosna dob ispitanika iznosila je 54 godine (najmlađi ispitanik je imao 24, a najstariji 81 godinu).

Analizom njihovih navika i simptoma u odnosu na pol nisu zapažene bitne razlike.

Pregledom i na osnovu anamnestičkih podataka kod više od polovine ispitanika ustanovljeno je prisustvo laringitisa uz postojanje jednog ili više simptoma koji ukazuju na dispeptičke tegobe (Tabela 1).

Od ukupnog broja ispitanika (120) u 82 (68,33%) ispitanika bila je zabeležena pojačana salivacija kao jedan od vodećih simptoma u osoba sa gastroezofagusnom refleksnom bolešću, a od tog broja ispitanika u 61 (74,39%) ispitanika bio je prisutan i laringitis. Takođe je u 68 (56,66%) slučajeva gde je kašalj bio dominantan simptom pored ostalih, laringitis je bio prisutan u 26 (38,23%) ispitanika. Kod ukupnog broja pacijenata sa globus senzacijama 70 (58,33%) , laringitis je bio prisutan u 38 (54,28%) ispitanika. Pušenje kao jedna od zastupljenijih loših navika ispitanika bilo je zastupljeno sa 65,83% od ukupnog broja, odnosno 79 ispitanika bili su aktivni pušači. Prisustvo tj procenat ispitanika sa hroničnim laringitisom u ovoj grupaciji iznosio je 69,62% (55) ispitanika.

Na osnovu povratnih izveštaja nakon odrađene gastrokopije od strane gastroenterologa i otorinolaringoloških pregleda odrađenih u našoj ustanovi (indirektna hipofaringo i laringoskopija) došlo se do rezultata koji ukazuje da je kod 62 (51,66%) ispitanika od ukupnog broja 120 (100%) dijagnostifikovana gastroezofagusna refluksna bolest (GERD), a da je od tog broja, kod 43 (69,35%) ispitanika bio dijagnostifikovan i laringitis.

Naime, kod dosta velikog broja pacijenata iz anamnestičkih podataka uočava se i podatak da je laringitis, odnosno simptomi u vidu promuklosti, dugotrajnog kašlja, stezanja u grlu, gubitka daha, osećaja prisutnosti stranog tela u grlu itd bili prisutni i izraženi mnogo ranije ili su bili jedini simptomi koji su ih naterali da se obrate lekaru.

Nakon tromesečnog praćenja pacijenata posle uvođenja terapije (lekovi iz grupe H2 blokatora, inhibitora protonске pumpe i antacida) i ponovljenih pretraga i pregleda, od ukupnog broja ispitanika kod kojih je u ranijim nalazima bila dijagnostifikovana gastroezofagealna refluksna bolest u kombinaciji sa laringitisom (43) , kod 28 (65,11%) ispitanika (od ukupno tretiranih), došlo je do poboljšanja nalaza u smislu odsustva promuklosti, crvenila i otoka sluzokože larinksa i glasnica.

Nakon tromesečnog praćenja pacijenata posle uvođenja terapije (lekovi iz grupe H2 blokatora, inhibitora protonске pumpe i antacida) i ponovljenih pretraga i pregleda, od ukupnog broja ispitanika kod kojih je u ranijim nalazima bila dijagnostifikovana gastroezofagealna refluksna bolest u kombinaciji sa laringitisom (43) , kod 28 (65,11%) ispitanika (od ukupno tretiranih), došlo je do poboljšanja nalaza u smislu odsustva promuklosti, crvenila i otoka sluzokože larinksa i glasnica.

DISKUSIJA

Refluks ili vraćanje želudačnog sadržaja iz želuca u jednjak može dostići nivo gornjeg ezofagealnog sfinktera.

Sve dok je tonus sfinktera očuvan sadržaj ostaje na nivou jednjaka. Ukoliko tonus gornjeg ezofagealnog sfinktera popusti, želudačni sadržaj dostiže viši nivo odnosno dolazi u kontakt sa sluzokožom ždrela (pharynx et hypopharynx) i grkljana (larynx).

Za razliku od ezofagusa koga oblaže pločasto slojevit epitel , larynx je obložen pseudoslojevitim jednorodnim epitelom. Zbog toga je sluzokoža larinksa mnogo osetljivija na čak i malu količinu kiseline i lakše dolazi do oštećenja.

Kontakt sluzokože larinksa sa želudačnim sadržajem (kiselinom) jednom ili dva puta nedeljno može prouzrokovati ozbiljno zapaljenje i oštećenje iste.

Zbog različite građe, pre svega debljine sluzokože koja oblaže zidove organa, kao i njene osetljivosti, izlaganje larinksa i jednjaka istoj količini kiseline , neće dovesti do oštećenja istog stepena, i u istom vremenskom intervalu, naime, doći će do ozbiljnijih oštećenja larinksa jer želudačni sadržaj sa svojim erozivnim dejstvom, može dopreti do dubljih slojeva larinksa i u kraćem vremenskom periodu, i time izazvati zapaljenje i ozbiljna oštećenja sluzokože (REFLUX LARINGITIS).

Laringitis sa svim svojim simptomima može javiti pre bilo kog simptoma koji bi ukazao na postojanje dispeptičkih tegoba a samim tim i postojanje gastroezofagealne refluksne bolesti, upravo iz razloga ranije navedenih (građe i osetljivosti sluzokože larinksa i

Tabela 1. Korelacija laringitisa i određenih simptoma i navika kod ispitanika

Pacijenti	Pojačana salivacija			Kašalj			Globus senzacije			Pušenje		
	da	ne	ukupno	da	ne	ukupno	da	ne	ukupno	da	ne	ukupno
Sa laringitisom	61	22	83	26	28	54	38	27	65	55	19	74
Bez laringitisa	21	16	37	42	24	66	32	23	55	24	22	46
Ukupno	82	38	120	68	52	120	70	50	120	79	41	120

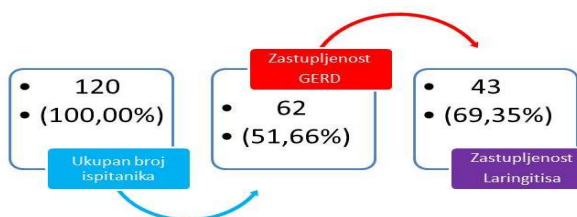
jednjaka), laringitis prouzrokovan na ovaj način može predstavljati jedan od najranijih simptoma gastroezofagealne refluksne bolesti.

Postoje mnogi simptomi koji ukazuju na postojanje laringealnog ili faringolaringealnog refluksa, osoba može osećati jedan ili više simptoma istovremeno.

Simptomi koji mogu ukazati na moguće postojanje laringofaringealnog refluksa jesu : hronično zapaljenje grla, hronični kašalj, osećaj pečenja u grlu, osećaj otoka u grlu, osećaj otežanog gutanja, osećaj vraćanja progutane hrane, gorušica (naročito nakon buđenja), gorak osećaj u ustima, loš zadah, osećaj stezanja u grudima (gubitak daha), učestali osećaj žeđi, suvoća usta i grla itd.

Postavljanje dijagnoze laringofaringealnog refluksa zasniva se na kombinaciji kliničke slike (prisustvo simptoma) i fizičkog pregleda (nalazom određenih promena na sluzokoži organa) najčešće indirektnom fibrofaringo i laringoskopijom ili direktnom vizuelizacijom larinksa fiber optičkom sondom, kao i ostalim metodama kao što su ezofagoskopija, 24-časovni PH test, kontrastno snimanje barijumom itd.

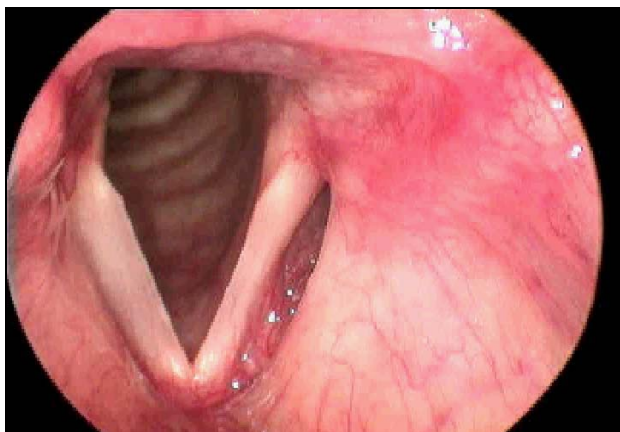
Slika 1. Zastupljenost laringitisa u osoba kod kojih je dijagnostifikovana gastroezofagealna refluksna bolest



Zbog položaja jednjaka koji leži iza aritenoidnih hrskavica i samim tim gradi zadnji zid larinksa ovi delovi su najčešće zahvaćeni (oštećeni) refluksom (Slika 3. i 4.).

U tim partijama, uočavaju se znaci kontaktne iritacije i zapaljenja što se manifestuje prisustvom crvenila (eritema), otoka (edema) aritenoida, interaritenoidnog predela kao i postkrikoidnog regiona. U ozbiljnijim slučajevima sadržaj može dospeti dublje u larinksa i prouzrokovati crvenilo i otok glasnih žica, kao i deo larinksa iznad njih (supraglotis) (Slika 4.) a takođe može biti zahvaćen i deo larinksa ispod glasnih žica odnosno (subglotis).

Slika 2. Izgled normalne sluzokože larinksa



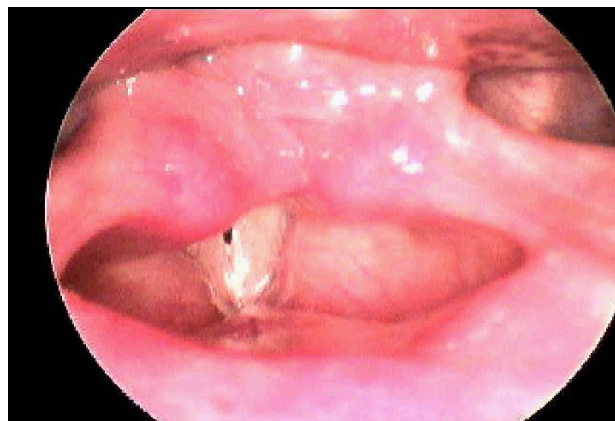
Dok je 50 refluksnih epizoda dnevno fizioloski za gastroezofagealni refluks, manje od tri nedeljno mogu uzrokovati znatne laringealne lezije u laringofaringealnom refluksu. Slicno je i s izloženoscju delovanja kiseline i pepsina na sluznicu zdrela. Procenjuje se da je laringealna sluznica 100 puta osetljivija na pepticku ozledu od sluznice jednjaka.

Jednjak ima protektivne mehanizme koji sprecajaju ostecenje sluznice, kao sto su bikarbonatna produkcija, otpornost sluzokoze, peristaltika, a zdrelo i grkljan to nemaju. Aktivirani pepsin uzrokuje vece lezije od zeludacne kiseline, ali odredena kolicina kiseline mora biti znacajna kako bi se pepsin aktivirao. Ostecenje celija sluznice zdrela i grkljana događa se pri vrednosti oko pH 5,0, a buduci da je sluznica jednjaka otpornija, ostecenja se događaju kad je pH 4,0 i manje.

Slika 3. Izražen polipoidni edem glasnica



Slika 4. Difuzno zapaljenje sluzokože larinksa uključujući predeo supraglotisa i glasnica



Dugotrajno i učestalo izlaganje sluzokože larinksa erozivnom dejstvu želudačnog sadržaja vremenom dovodi do ireverzibilnih promena na sluzokoži, glasnim žicama u vidu edema, hiperkeratoze, polipa, cisti, ožiljaka, granuloma, ulceracija, a sve te promene mogu predstavljati prekursore u pojavi maligniteta.

Terapija laringofaringealnog refluksa

Cilj je antirefluksne terapije dvojak: prekinuti upalni proces sluzokoze zdrela i grkljana inhibirajući zeludacnu kiselinu i obnoviti normalnu antirefluksnu odbranu, ako je moguće.

Terapija obicno mora biti agresivna i duga. Premda mnogi klinicari misle da je terapija od nekoliko nedelja

dovoljna, zbog izrazite osetljivosti sluzokoze larinksa to nije slučaj. Lek izbora u terapiji laringofaringealnog refluksa je inhibitor protonске pumpe (IPP).

Taj lek direktno deluje na H⁺-K⁺-ATPazu, koja je ključni enzim u konacnoj fazi mehanizma stvaranja kiseline. Lek deluje tako sto smanjuje izloženost tkiva kiselinu, sto dovodi do ostecenja i smanjuje aktivnost pepsina, koji zahteva određeni aciditet (pH), za svoju aktivaciju. Postoje istrazivanja koja upućuju na to da IPP pojačava i tonus sfinktera, sto dodatno pridonosi smanjenju refluksa.

Klinicka istrazivanja potvrđuju da je IPP superiorniji od H₂-blokatora.

Buduci da je osetljivost sluzokoze zdrijela i grkljana na pepsin i zeludacnu kiselinu izrazita, potrebno je davati terapiju koja deluje 24 sata. Stoga jednodnevno davanje IPP lekova nije dovoljno.

Istrazivanja su pokazala da prosečna jutarnja doza IPP-a traje 13,8 sati, a vecernja doza 7,5 sati. Za razliku od simptoma gastroezofagealnog refluksa, simptomi laringofaringealnog se ne resavaju brzo. Studije pokazuju da manje od polovine bolesnika sa laringofaringealnim refluksom nakon terapije IPP-om ima potpuno izlecenje nakon cetvoromesečne terapije. Zato se prema uputstvu Američke akademije za otorinolaringologiju i hirurgiju glave i vrata predlaže inicijalna terapija lekovima IPP 2 x 1 ili u zivotno ugrozavajucih oblika laringofaringealnog refluksa 3-4 x 1 u trajanju od najmanje sest meseci. Kad nastane poboljsanje, terapija se postupno smanjuje, a potom se potpuno prekida.

ZAKLJUČAK

Rezultati ove studije ukazuju na značajnu korelaciju između gastroezofagealne refluksne bolesti, laringofaringealnog i laringealnog refluksa i hroničnog laringitisa, kao i na povoljan uticaj i dejstvo antacidne terapije u lečenju laringitisa prouzrokovanog napred navedenim mehanizmom.

LITERATURA

1. Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux 2002: A new paradigm of airway disease. ENT Ear Nose Throat J 2004; (suppl.):article 1 0209.
2. Cohen JT, Bach KK, Postma GN, Koufman JA. Clinical manifestations of laryngopharyngeal reflux. ENT Ear Nose Throat J 2004; (suppl.):article 5 0209.
3. Belafsky PC, Postma GN, Amin MR, Koufman JA. Symptoms and findings of laryngopharyngeal reflux. ENT Ear Nose Throat J 2004; (suppl.):article 3 0209.
4. Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux is different from classic gastroesophageal reflux disease. ENT Ear Nose Throat J 2004; (suppl.):article 2 0209.
5. Koufman JA, Amin MR, Panetti M. Prevalence of reflux in 113 consecutive patients with laryngeal and voice disorders. Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 123:385-8.
6. Bain WM, Harrington JW, Thomas LE, Schaefer SD. Head and neck manifestations of gastroesophageal reflux. Laryngoscope 1983; 93:175-9.
7. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): A clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. Laryngoscope 1991; 101(Suppl 53):1-78.
8. Field SK, Underwood M, Brant R, Cowie RL. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma. Chest 1996; 109:316-22.
9. Knight J., Lively MO, Johnston N., Dettmar PW e tal. Sensitive Pepsin Immunoassay for detection of laryngopharyngeal reflux
10. Zdrav Vestn 2007; 76: 27-32 Maja Šereg-Bahar¹, Rado Janša², Irena Hočevar- Boltežar I. Voice disorders and gastroesophageal reflux
11. Colombo G. Trends Med 2005; 5(3): 219-226
12. Gastroesophageal reflux disease review - Kahrilas PJ, JAMA 1996; 276; 983-7
13. Ford CN. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux
14. Tauber S, Gross M, Issing WJ. Association of laryngopharyngeal symptoms with gastroesophageal reflux disease
15. Tasker A, Dettmar PW, Panetti M, Kaufman JA e tal. Is gastric reflux a cause of otitis media with effusion in children?
16. DelGaudio JM. Direct nasopharyngeal reflux of gastric acid is a contributing factor in refractory rhinosinusitis.

CHRONIC LARYNGITIS AS A RESULT OF GASTRO ESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Trajković R.¹, Trajković B.², Todorović D.², Đokić N.², Inić Kostić B.²¹Medical faculty University of Pristina, Serbia²Health center Gracanica, Serbia

SUMMARY

Reflux of gastric contents to the level of the pharynx and larynx is called laryngopharyngeal reflux, which can exist as such or laryngeal and pharyngeal reflux as separate entities, and in such form may lead to other diseases such as rhinitis, sinusitis, otitis media, and precancerous cancerous condition. To determine the relationship and impact of gastroesophageal reflux disease on the occurrence, frequency and duration of inflammatory processes and mucosal damage to the larynx. All patients were obtained anamnestically, lab test done in all patients, indirect hipofaringo and laryngoscopy was performed in all patients. Based on the feedback reports gastroenterologists, we obtained data of gastroscopy. Results: 120 subjects were processed with dyspeptic symptoms. Based on history, all patients had some symptoms of upper respiratory tract disease. 62 (51.66%) male respondents and 58 (48.33%) females. The average age of 54 years. In 82 (68.33%) patients was increased salivation (one of the leading symptoms), of that number in 61 (74.39%) participants laryngitis was present. In 68 (56.66%) cases where the predominant symptom was cough, laryngitis was present in 26 (38.23%). In 70 (58.33%) of patients with globus sensation, laryngitis was present in 38 (54.28%) patients. Smoking has been represented with 65.83% (70) respondents, the percentage of patients with chronic laryngitis in this group was 69.62% (55) respondents. Been held after gastroscopy and otorinolaryngological examination in 62 (51.66%) patients were diagnosed gastroesophageal reflux disease (GERD), of which, in 43 (69.35%) patients laryngitis was present. After a three-month follow-up of patients with therapy (H2 blockers, proton pump inhibitors and antacids) 28 (65.11%) subjects (total treated), showed an improvement. The results of this study indicate a significant correlation between gastroesophageal reflux disease and chronic laryngitis, as well as the favorable impact and effect of antacid therapy in the treatment of laryngitis.

Keywords: laryngitis, reflux, dyspepsia

ZNAČAJ PERIACINUSNIH PUKOTINA KAO POMOĆNOG KRITERIJUMA U DIJAGNOZI ADENOKARCINOMA PROSTATE GLEASON SCORE-A 7 (3+4) I GLEASON SCORE-A 7 (4+3) I NJIHOV ODNOS PREMA PARAMETRIMA OD PREDIKTIVNOG ZNAČAJA

AUTORI

Mijović M.¹, Vukićević D.¹, Đerković B.¹, Nedeljković V.¹, Vitković L.²

¹ Institut za patologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

² Institut za histologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

KORESPONDENT

MILICA MIJOVIĆ

Institut za patologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

✉ milicavancetovic@yahoo.com

SAŽETAK

Dijagnostikovanje različitih patohistoloških promena u prostati u najvećem broju slučajeva bazira se na sigurnim benignim, odnosno malignim karakteristikama. Periacinusne pukotine (PP) spadaju u pomoćne dijagnostičke kriterijume i opisuju se kao nesigurne maligne karakteristike. Na osnovu prisutstva i obima PP, pregledanih na velikom mikroskopskom povećanju (400x), žlezde su svrstane u 3 grupe: grupa 1-žlezde bez periacinarnih pukotina ili kod kojih su periacinarne pukotine prisutne u $\leq 50\%$ žlezdane cirkumferencije; grupa 2-žlezde sa periacinarnim pukotinama prisutnim u $> 50\%$ žlezdane cirkumferencije, a nalaze se u $< 50\%$ prisutnih žlezda i grupa 3-žlezde sa periacinarnim pukotinama prisutnim u $> 50\%$ žlezdane cirkumferencije, a nalaze se u $\geq 50\%$ prisutnih žlezda. Cilj našeg rada bio je da se utvrdi značaj prisustva PP u adenokarcinomu prostate (ADKP) Gleason score-a 7(3+4) i 7(4+3) i da se korelacionom analizom njihovog odnosa prema parametrima od prediktivnog značaja (preoperativne vrednosti serumskog prostata specifičnog antigena, tumorski volumen, klinički stadijum i stepen fokalne neuroendokrine diferencijacije) utvrdi postojanje razlike u njihovoj pojavi u navedenim ADKP. 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). Kod ADKP Gleason 7(3+4) periacinusne pukotine se češće javljaju kod tumora koji su manji, bolje diferentovani (stvaraju više PSA), koji se dijagnostikuju u manje uznapredovalim kliničkim stadijumima i koji pokazuju manji stepen fokalne neuroendokrine diferencijacije. Kod ADKP Gleason 7(4+3) periacinusne pukotine se češće javljaju kod tumora kod kojih se stvara manja količina serumskog PSA (slabije diferentovani) i kod tumora koji su dijagnostikovani u uznapredovalim kliničkim stadijumima. Periacinusne pukotine predstavljaju češći nalaz kod adenokarcinoma prostate Gleason score-a 7(4+3) koji imaju goru prognozu, što PP svrstava u red važnih pomoćnih kriterijuma za dijagnozu adenokarcinoma prostate.

Ključne reči: Periacinusne pukotine, Adenokarcinom prostate, Gleason score, klinički stadijum, neuroendokrini diferencijacija

UVOD

Bolesti prostate u odraslih muškaraca veoma su retke pre 50-e godine, sa izuzetkom zapaljenja prostate. Sa navršenom petom, a naročito sa svakom sledećom decenijom, progresivno raste broj obolelih od benigne hiperplazije prostate, kao njene najčešće bolesti, dok se prostatična intraepitelna neoplazija i karcinom prostate počinju javljati oko deceniju kasnije. Nesumnjivo najveći značaj među pomenutim bolestima prostate pripada karcinomu.

Karcinom prostate je šesti najčešći karcinom na svetu [24]. To je najčešći dijagnostikovani maligni tumor muškaraca u SAD-u i odgovoran je za oko 10% smrti od karcinoma u istoj populaciji. U Srbiji je karcinom pros-

tate oko 30% češći nego prethodnih deset godina i posle karcinoma pluća i kolona, nalazi se na trećem mestu po učestalosti. To je malignitet muškaraca pretežno starijih od 50 godina.

Prema histološkoj klasifikaciji tumora prostate koji je predložila SZO, razlikuju se sledeći tipovi [5, 6]: epitelijalni, neuroendokrini, prostatični stromalni, mezenhimni, hematolimfoidni, mešoviti i metastatski tumori. Najveći broj tumora prostate čine epitelijalni tumori. Adenokarcinom prostate koji pripada toj grupi je najčešći i čini 98% svih primarnih malignih tumora prostate. Ostali histološki tipovi su veoma retki.

Konvencionalni adenokarcinom prostate je porekla acinusa i duktusa i zahvata male i žlezde srednje veličine. Može imati različit histološki izgled koji zavisi

od stepena diferencijacije. Kod dobro diferentovanog adenokarcinoma prostate žlezde su veoma slične benignim žlezdama, dok je kod slabo diferentovanog adenokarcinoma prostate nekada veoma teško utvrditi prostatično poreklo. Karcinomske žlezde nepravilnog su oblika i nalaze se u stromi bez nekakvog reda, često sa izraženim "back to back" fenomenom. Jedna od najvažnijih karakteristika je da su žlezde obložene jednim redom malignih epitelnih ćelija različitog stepena atipije uz obavezno nepostojanje bazalnog ćelijskog sloja. Za sigurnu dijagnozu adenokarcinoma prostate postoje jasno definisane arhitekturne, jedarne, citoplazmatske, intraluminalne i stromalne karakteristike.

Arhitekturne karakteristike. Benigne prostatične žlezde pokazuju tendenciju cirkumskriptnog nodularnog rasporeda kod benigne hiperplazije, radijalnog ređanja oko uretre ili čak disperznog rasporeda u perifernoj zoni [20]. Za razliku od njih, maligne prostatične žlezde su izrazito nepravilnog rasporeda. One su međusobno raspoređene perpendikularno i nepravilno su odvojene snopovima glatkih mišićnih ćelija. Jedna od važnijih karakteristika je i prisustvo malih atipičnih žlezda smeštenih između velikih benignih žlezda.

Gubitkom glandularne diferencijacije, tj. povećanjem Gleason score-a, dolazi do umnožavanja atipičnih ćelija i pregrađivanja žlezdi sa stvaranjem sekundarnih i tercijarnih lumena, što žlezdama daje sliku kribiformnosti. Tada dolazi i do fuzionisanja atipičnih žlezdanih formacija, što doprinosi stvaranju slike koja se značajno razlikuje u odnosu na benigna stanja. Slabo diferentovan adenokarcinom prostate karakteriše prisustvo solidnih ćelijskih polja, traka ili/i pojedinačnih tumorskih ćelija. Na ovim arhitekturnim karakteristikama zasniva se i osnovna Gleason grading sistema.

Maligne ćelije imaju kockast ili cilindrični izgled i mogu biti zgomilane u više redova. Citoplazma im je svetla ili tamno obojena, vakuolizovana, zrnasta ili izrazito eozinofilna i u njoj se nalaze različite količine prostatične kisele fosfataze, prostatičnog specifičnog antigena i drugih markera. Jedra malignih ćelija su pleomorfna i hiperhromatična sa jednim ili više prominentnih jedaraca.

Jedarne karakteristike. Jedra u adenokarcinomu prostate mogu da variraju od nejasno do tipično malignih. Tipično, stepen nuklerne atipije korelira sa stepenom arhitekturne diferencijacije, mada postoje i izuzeci. Kod većine adenokarcinoma prostate jedra su uvećana, prominentnih jedaraca, koja nekada mogu biti i uvećana, hiperhromatična. Međusobno su jedra različite veličine i oblika. Veoma retko, kod slabo diferentovanih adenokarcinoma prostate, može da postoji ograničen jedarni polimorfizam. Mitotske figure su relativno česte kod adenokarcinoma visokog histološkog gradusa, dok su retke kod adenokarcinoma niskog histološkog gradusa.

Citoplazmatske karakteristike. Žlezde adenokarcinoma prostate imaju diskretne luminalne ivice bez talasaste ili nabrane citoplazme. Za razliku od njih, benigne žlezde slične veličine imaju nepravilnu luminalnu površinu sa malim papilarnim pupoljcima prema lumen. Papilarni pupoljci nisu apsolutno siguran znak benigniteta, jer se nekada mogu videti i u malignim žlezdama. Kod dobro diferentovanog adenokarcinoma prostate citoplazma ćelija koje oblažu žlezde je pretežno svetla i veoma slična citoplazmi benignih žlezda. Neoplastične žlezde imaju amfofilnu citoplazmu, koja može biti koristan dijagnostički kriterijum za malignitet. Citoplazma

ćelija adenokarcinoma prostate svih histoloških gradusa, tipično sadrži lipofuscin, za razliku od benignih žlezda [2].

Intraluminalne karakteristike. U lumen žlezda adenokarcinoma prostate višeg stepena diferencijacije veoma često se nalaze prostatični kristaloidi, dok se kod istih nižeg stepena diferencijacije viđaju retko [10, 26]. To su guste eozinofilne, kristalu slične strukture, različitih geometrijskih oblika. Kristaloidi se ne mogu smatrati za siguran znak maligniteta, ali je činjenica da se češće nalaze u malignim, nego benignim žlezdama. Kod atipične adenomatozne hiperplazije, takođe, veoma često mogu da se vide intraluminalni kristaloidi, što predstavlja problem u diferencijalnoj dijagnozi ovog entiteta [8].

Intraluminalne ružičaste acelularne guste strukture mucinoznog sadržaja, koje se jasno vide na standardnim hematoksilin-eozin preparatima, su još jedna od karakteristika koja se često nalazi u adenokarcinomima prostate višeg stepena diferencijacije [7]. Corpora amylacea, koja su važna karakteristika benigne hiperplazije prostate, veoma retko mogu da se vide u adenokarcinomu prostate [26].

Stromalne karakteristike. Običan adenokarcinom prostate ima dezmostičnu ili mikroidnu stromu, mada njene karakteristike nisu ni od kakvog značaja u postavljanju dijagnoze maligniteta, iako neki autori smatraju da može da bude od značajne pomoći [29]. Obično se u stromi kod adenokarcinoma prostate ne nalaze zapaljenski infiltrati.

U novijoj literaturi kao važan pomoćni dijagnostički kriterijum pominju se i periacinusne retrakcione pukotine [12,13,14,15,16,22,30].

Periacinusne retrakcione pukotine (eng.: periacinar retraction cleftings). U savremenoj literaturi, kao i u nalazima pojedinih autora kao nesigurne maligne, ali karakteristike od pomoći za razlikovanje malignih od nekih benignih stanja, naročito za razlikovanje karcinoma prostate od postatrofične hiperplazije na iglenim biopsijama, pominju se i tzv. periacinusne retrakcione pukotine (eng.: periacinar retraction cleftings) [12,13,14,15,16,30]. Periacinusne pukotine predstavljaju „prazne prostore“ ili haloe oko žlezda i mogu se smatrati za pomoćni dijagnostički kriterijum ako su prisutne u više od polovine žlezda i ako pri tome zahavataju najmanje 1/2, a sigurnije 2/3 cirkumferencije žlezde [15,31].

Periacinusne pukotine u neoplastičnim žlezdama prostate prvi opisuje Halpert na autopsijskoj studiji [9]. Varma [31] i Krušlin [15] predlažu da se o periacinusnim pukotinama govori u kontekstu značajnih pomoćnih kriterijuma. Young [32] govori o snažnoj udruženosti adenokarcinoma Gleason 3 histološkog gradusa i prominentnih periacinusnih pukotina i ovaj fenomen proglašava za artefakt. Tomas i sar. [29] nastanak periacinusnih pukotina pripisuju nedostatku bazalnog ćelijskog sloja i promena u stromi koji su prisutni u prostatičnom adenokarcinomu, te ih ne smatraju za obične artefakte. Takođe, i oni navode da se najizraženije stromalne promene, kao i prominentne pukotine, upravo nalaze u adenokarcinomu Gleason 3 histološkog gradusa.

Krušlin i sar. [16] nalazi da su periacinusne pukotine koje su prisutne u bar 50% cirkumferencije žlezda, gotovo ekskluzivno karakteristika neoplastičnih žlezda prostate. U atrofičnim žlezdama nalazi se neuporedivo ređe, i tada zahvata manje od 50% cirkumferencije žlezde. Krušlin i sar. [13] ne nalaze periacinusne pukotine u PIN-u.

Shodno tome, periacinusne pukotine su prema tome koliko žlezdanu cirkumferenciju zahvataju i koliko procenata prisutnih žlezda poseduje značajne periacinusne pukotine, podeljene u 3 grupe:

Grupa 1 - žlezde bez periacinusnih pukotina ili kod kojih su periacinusne pukotine prisutne u $\leq 50\%$ žlezdane cirkumferencije,

Grupa 2 - žlezde sa periacinusnim pukotinama prisutnim u $> 50\%$ žlezdane cirkumferencije, a nalaze se u $< 50\%$ prisutnih žlezda i

Grupa 3 - žlezde sa periacinusnim pukotinama prisutnim u $> 50\%$ žlezdane cirkumferencije, a nalaze se u $\geq 50\%$ prisutnih žlezda.

Kao važan pomoćni dijagnostički kriterijum periacinusne pukotine nalaze se u žlezdama adenokarcinoma prostate sa senzitivnošću od 92,9% i specifičnošću od 73,3% [22].

Parametri od prediktivnog značaja su brojni. U najvažnije spadaju preoperativne vrednosti ukupnog serumskog prostata specifičnog antigena, tumorski volumen, klinički stadijum, Gleason score i stepen fokalne neuroendokrine diferencijacije [21].

Kada je Gleason score kao prognostički parametar u pitanju postoje nesumnjivi dokazi da adenokarcinomi prostate Gleason score-a 7 imaju različitu prognozu u zavisnosti od toga da li su 7 (3+4) ili 7 (4+3). Goru prognozu imaju karcinomi prostate Gleason score-a 7 (4+3) [1,4,11,17,19,21,25,27,28]. Takođe, 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 [23].

CILJ RADA

Osnovni cilj ovog rada je utvrđivanje značaja prisustva periacinusnih pukotina kao pomoćnog dijagnostičkog kriterijuma u adenokarcinomu prostate Gleason score-a 7 (3+4) i Gleason score-a 7 (4+3) i njihovog odnosa prema parametrima od prediktivnog značaja (preoperativne vrednosti serumskog prostata specifičnog antigena, tumorski volumen, klinički stadijum i stepen fokalne 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, među kojima je kod njih 33 dijagnostikovano adenokarcinom Gleason score-a 7. Preoperativne vrednosti ukupnog serumskog PSA određene su metodom Tandem-R i izražene su u ng/ml. Granična vrednost za pojavu patoloških promena bila je 4 ng/ml. Tumorski volumen određen je ultrazvučnim pre-

gledom pacijenata sa adenokarcinomom prostate i izražen u ml. 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. Na istim preparatima interpretirane su i periacinusne pukotine, na osnovu čega je izvršena njihova klasifikacija u jednu od tri grupe.

Gotovi parafinski blokovi sa najrepresentativnijim uzorcima adenokarcinoma prostate korišćeni su za imunohistochemijska bojenja, tj. za analizu nivoa ekspresije tumorskih markera: hromogranin A, serotonin i sinaptofizin. Procedura je sprovedena u skladu sa protokolarnom recepturom [18].

Primenom odgovarajućih monoklonalnih ili poloklonalnih antitela specifičnih za određene vrste receptora lokalizovane u jedru ili citoplazmi, moguća je vizuelizacija kompleksa antigen-antitela, a samim tim i određivanje broja ćelija koje su ekspimirale tumorski antigen, kao i nivo te ekspresije.

U tu svrhu korišćena su antitela:

- 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 u 4 grupe: negativna (do 10 % pozitivnih ćelija), slabo+ (10-40 % pozitivnih ćelija), umereno+ (40-90% pozitivnih ćelija) i jako+ (>90 % pozitivnih ćelija) [18].

Positivnost 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 $>10/10PVU$ [3].

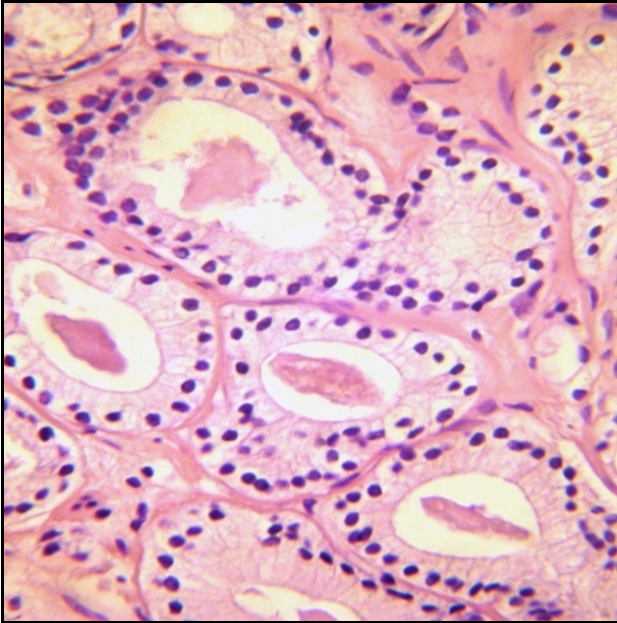
Stepen fokalne neuroendokrine diferencijacije (NED) određen je na osnovu imunoreaktivnosti, pri čemu je NED svrstana u tri grupe: slabo izražena NED - kod koje postoji imunoreaktivnost jednog antitela, umereno izražena NED - kod koje postoji imunoreaktivnost dva antitela i jako izražena NED - kod koje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

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

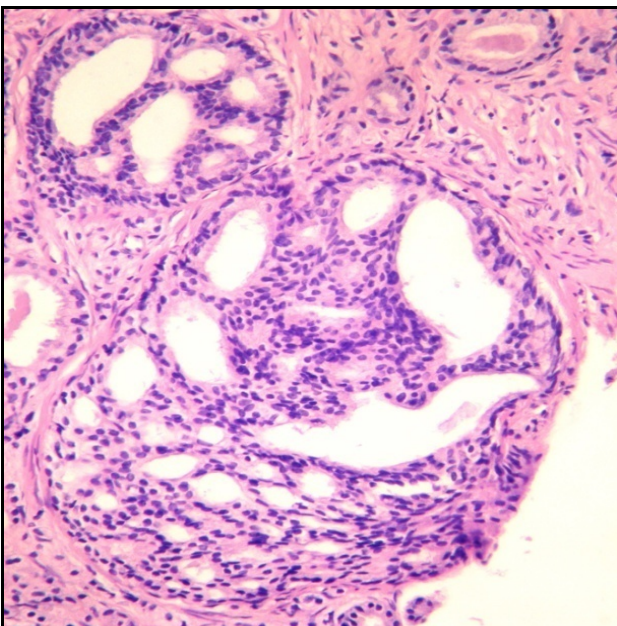
REZULTATI

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) (Slika 1 i 2).

Slika 1. Gleason gradus 3
(Biopsija br. 3998/08). HE, 200x



Slika 2. Gleason gradus 4
(Biopsija br. 4414/08). HE, 100x



Preoperativne vrednosti ukupnog serumskog prostata specifičnog antigena. Kao jedna od primarnih

dijagnostičkih procedura, kod svih ispitivanih netretiranih pacijenata, određena je preoperativna vrednost ukupnog serumskog prostata specifičnog antigena - PSA (ng/ml). Dobijeni rezultati prikazani su na Tabeli 1.

Raspodela preoperativnih vrednosti serumskog PSA pokazuje da je vrednost do 10 ng/ml zastupljena u manje od 10% slučajeva, a približno jednako u svakom sledećem desetojedinичnom intervalu do 40 ng/ml vrednosti serumskog PSA. Skoro jedna polovina pacijenata sa adenokarcinomom prostate (46,16% kod Gleason score-a 7 (3+4) i 42,85% kod Gleason score-a 7 (4+3)) imala je vrednost serumskog PSA >40 ng/ml, što se ne razlikuje značajno u odnosu na broj pacijenata u ostalim intervalnim grupama (Studentov t-test, $t=0,49$; $r=0,314$).

Tumorski volumen. Prosečni volumen svih adenokarcinoma prostate Gleason score 7 bio je 47,3±30,39 ml (maks=183 ml; min=10 ml). Najveći broj pacijenata (53,85% kod Gleason score-a 7 (3+4) i 42,86% kod Gleason score-a 7 (4+3)) imao je karcinom prostate u intervalu veličine 21-40 ml. Značajno je manja verovatnoća da je karcinom bio u ostalim intervalnim veličinama (Studentov t-test, $t=3,81$; $p<0,001$) (Tabela 2).

Klinički stadijum je u ispitivanih pacijenata određen kliničkim, ultrazvučnim, makroskopskim i mikroskopskim pregledom. Dobijeni rezultati prikazani su na Tabeli 3. U ispitivanom uzorku pacijenata iz ovog istraživanja najčešći klinički stadijum bio je D2 (42,31% kod Gleason score-a 7 (3+4) i 57,14% kod Gleason score-a 7 (4+3)), zatim B3 (26,29% kod Gleason score-a 7 (3+4)), C1 (14,29% kod Gleason score-a 7 (4+3)) i C2 (19,23% kod Gleason score-a 7 (3+4)). 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%).

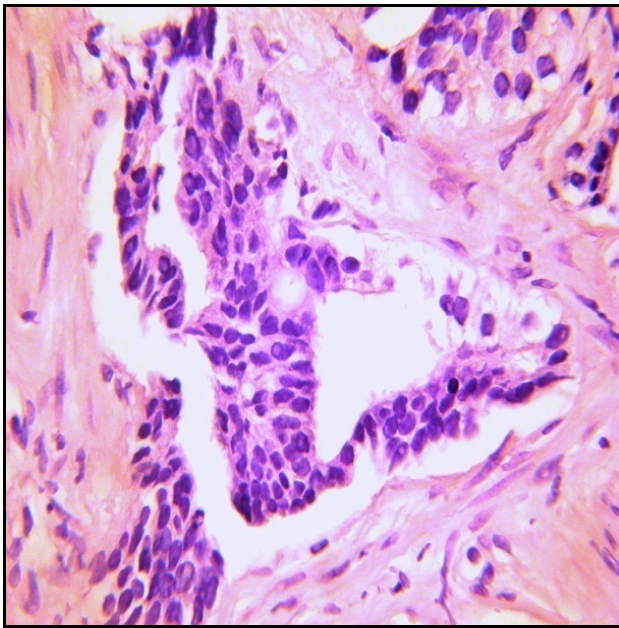
Stepen fokalne neuroendokrine diferencijacije (NED). Stepen fokalne neuroendokrine diferencijacije (NED) određen je na osnovu imunoreaktivnosti na hromogranin, serotonin i sinaptofizin, pri čemu je NED svrstana u tri grupe: slabo izražena NED-kod koje postoji imunoreaktivnost jednog antitela, umereno izražena NED-kod koje postoji imunoreaktivnost dva antitela i jako izražena NED-kod koje postoji imunoreaktivnost sva tri antitela. Dobijeni rezultati prikazani su na tabeli 4. Ne postoji razlika u zastupljenosti određenog stepena neuroendokrine diferencijacije (Studentov t-test, $t=1,15$, $p=0,12$).

Periacinusne retrakcione pukotine (eng.: periacinar retraction cleftings) u savremenoj literaturi, kao i u nalazima pojedinih autora opisuju se kao nesigurne maligne, ali karakteristike od pomoći za razlikovanje malignih od nekih benignih stanja, naročito za razlikovanje karcinoma prostate od postatrofične hiperplazije na iglenim biopsijama. Periacinusne pukotine predstavljaju „prazne prostore“ ili haloe oko žlezda i mogu se smatrati za pomoćni dijagnostički kriterijum ako su prisutne u više od polovine žlezda i ako pri tome zahavataju najmanje 1/2, a sigurnije 2/3 cirkumferencije žlezde.

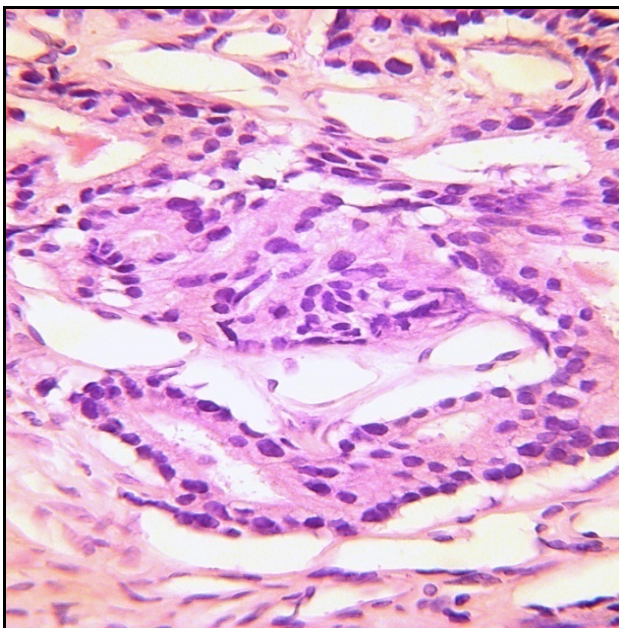
Na Tabeli 5 prikazani su dobijeni rezultati interpretacije i klasifikacije periacinusnih pukotina kod adenokarcinoma prostate dominantnog Gleason gradusa 3 i gradusa 4.

Periacinusne pukotine (PP), koje su se mogle smatrati za pomoćni dijagnostički kriterijum prikazane su na originalnim mikrofotografijama adenokarcinoma prostate (Slika 3, 4, 5 i 6).

Slika 3. PP u Gleason gradusu 4 (Biopsija br. 1515/08). HE, 400x



Slika 4. PP u Gleason gradusu 4 (Biopsija br. 2951/08). HE, 400x

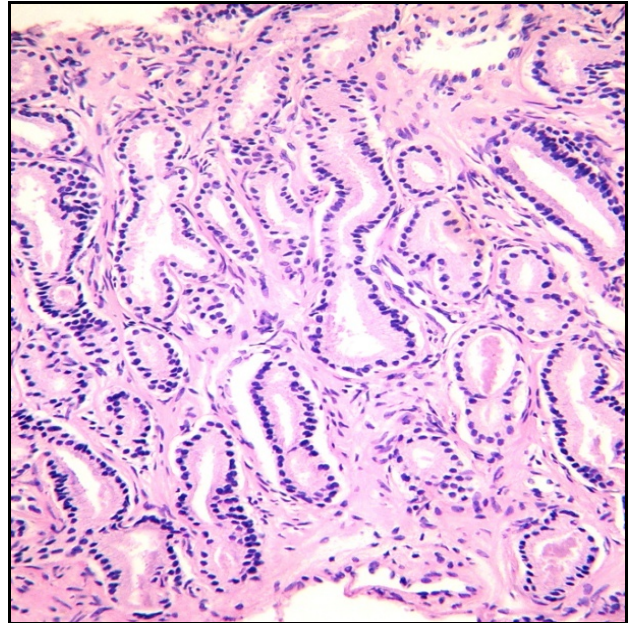


Kod ispitivanih adenokarcinoma prostate sa statistički jednakom verovatnoćom (38%-53% za Gleason score 7 (3+4) i 42%-57% za Gleason score 7 (4+3)) nalazile su se žlezde sa periacinusnim pukotinama prisutnim u više od 50% žlezdane cirkumferencije u manje od 50% prisutnih žlezda (grupa 2) ili više ili jednako od 50% prisutnih žlezda (grupa 3). Žlezde bez periacinusnih pukotina (grupa 1) bile su redak događaj u grupi ispitanika sa adenokarcinomom prostate prvog dominantnog Gleason gradusa 3, odnosno 4.

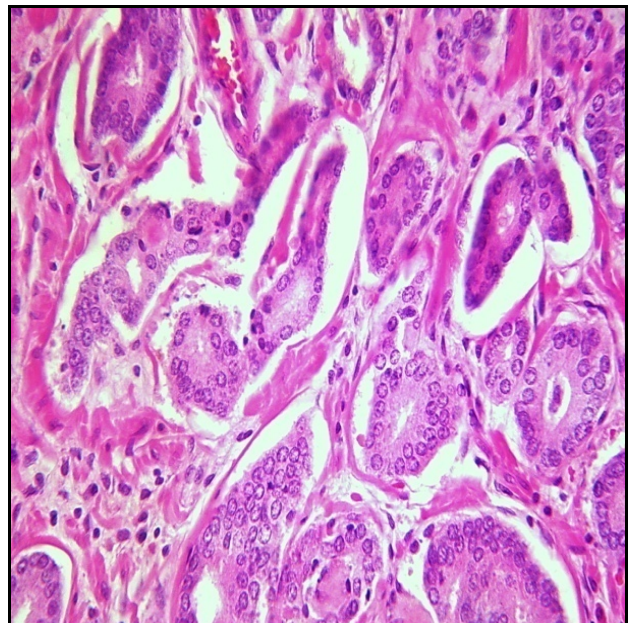
Korelaciona analiza prognostičkih parametara. Dobijeni rezultati prikazani su na Tabeli 6 i Tabeli 7. Specifičnost korelacije između parametara odnosi se na uzajamnu vezu parametara neuroendokrine diferencija-

cije. U slučaju ove grupe signifikantna pozitivna korelacija postoji između sinaptofizina i serotonina i hromogranina (0,533 i 0,459). Svi ovi pojedinačni markeri neuroendokrine diferencijacije u visokoj su i značajnoj povezanosti prema stepenu neuroendokrine diferencijacije.

Slika 5. PP u Gleason gradusu 3 (Biopsija br. 5907/07). HE, 200x



Slika 6. PP u Gleason gradusu 3 (Biopsija br. 1208/07). HE, 400x



Na tabeli 7 prikazana je korelaciona matrica parametara u grupi ispitanika sa Gleason score-om 7 (4+3), kod kojih je prvi dominantni histološki gradus bio 4, a drugi dominantni histološki gradus 3. U istraživanju, takvih adenokarcinoma bilo je 7 od ukupno 33.

Tabela 1. Raspodela preoperativnih vrednosti ukupnog serumskog prostata specifičnog antigena kod adenokarcinoma prostate Gleason score-a 7

Serumski PSA (ng/ml)	Adenokarcinom prostate Gleason score 7			
	Gleason score 7 (3+4)		Gleason score 7 (4+3)	
	N	%	N	%
4-10	2	7,69	/	/
11-20	4	15,38	1	14,29
21-30	5	19,23	2	28,57
31-40	3	11,54	1	14,29
>40	12	46,16	3	42,85
UKUPNO	26	100	7	100

Tabela 2. Raspodela vrednosti volumena adenokarcinoma prostate Gleason score-a 7

Tumorski volumen (ml)	Adenokarcinom prostate Gleason score 7			
	Gleason score 7 (3+4)		Gleason score 7 (4+3)	
	N	%	N	%
Do 20	3	11,54	/	/
21-40	14	53,85	3	42,86
41-60	5	19,23	2	28,57
>60	4	15,38	2	28,57
UKUPNO	26	100	7	100

Tabela 3. Klinički stadijum adenokarcinoma prostate Gleason score-a 7

Klinički stadijum	Adenokarcinom prostate Gleason score 7			
	Gleason score 7 (3+4)		Gleason score 7 (4+3)	
	N	%	N	%
B1	/	/	/	/
B2	2	7,69	/	/
B3	7	26,92	/	/
C1	/	/	2	28,57
C2	5	19,23	1	14,29
C3	1	3,85	/	/
D2	11	42,31	4	57,14
UKUPNO	26	100	7	100

U slučajevima obrnutih veličina dominantnih histoloških gradusa Gleason score-a 7, u odnosu na prethodno razmatranu tabelu, uočljiva je pojava visoke proporcionalne povezanosti stepena neuroendokrine diferencijacije i imunohistohemijskog bojenja na hromogranin (0,764) i sinaptofizin (0,764).

DISKUSIJA

Istraživanje je obuhvatilo 33 adenokarcinoma prostate Gleason score-a 7, odnosno 26 (78,79%) ADKP Gleason 7 (3+4) i 7 (21,21%) ADKP Gleason 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 [19, 21].

Kod netretiranih pacijenata određene su preoperativne vrednosti ukupnog serumskog prostata specifičnog antigena (PSA). Normalne vrednosti ukupnog PSA u serumu menjaju se tokom života. Do 50-e godine normalne su vrednosti do 2,5 ng/ml, a zatim se ova granica povećava i za muškarce preko 70-e godine iznosi 6,5 ng/ml [21]. Tako je primećeno da vrednosti ukupnog serumskog PSA visoko koreliraju sa godinama starosti [21]. Od strane nekih autora predloženo je da vrednosti normalnog ukupnog serumskog PSA budu relativne i da zavise od godina starosti. Tako je predloženo da se kao normalne vrednosti ukupnog serumskog PSA za osobe mlađe od 50

godina uzimaju vrednosti PSA<2,5 ng/ml, za osobe od 50-60 godina vrednosti PSA<3,5 ng/ml, za osobe od 60-70 godina vrednosti PSA<4,5 ng/ml i za osobe od 70-80 godina vrednosti PSA<6,5 ng/ml. Osim toga, navode se i podaci da su vrednosti serumskog PSA uvek više kod Crnaca nego Belaca iste starosti [21].

Vrednosti serumskog PSA od 4 ng/ml za osobe između 50-e i 70-e godine smatraju se kao indikativne za opravdanu sumnju na karcinom prostate. Upravo ta granična vrednost bila je naše opredeljenje za istu sumnju. Međutim, čak i kod pacijenata sa serumskim PSA manjim od 4 ng/ml, nalazi se karcinom prostate u preko 35% kao intraprostatični, što pokazuje da serumski PSA ne može realno biti idealno sredstvo za skrining i rano otkrivanje karcinoma [21].

U našem istraživanju prosečna preoperativna vrednost ukupnog serumskog PSA kod osoba sa adenokarcinomom prostate bila je 97,49 ng/ml (maks=960,4 ng/ml; min=6 ng/ml). Prosečne vrednosti serumskog PSA kod obolelih od ADKP u ovom istraživanju u skladu su sa podacima iz literature [21].

Ultrazvučnim pregledom određen je i volumen tumora (izražen u ml) kod ADKP. U ovom istraživanju prosečan volumen ADKP Gleason 7 bio je 47,29±30,39 ml (maks=183 ml; min=10 ml), što je u saglasnosti sa nalazima drugih autora [21]. Prema podacima iz literature (grupe iz Stanforda) za tumor zapremine 0,5 ml potrebno je 12 godina da dostigne zapreminu od 4 ml, kada postaje sposoban za metastatsko širenje. U principu, što

je tumor u trenutku dijagnoze veći, većeg volumena, to je njegov dalji razvoj brži. Kod većine pacijenata u ovom istraživanju (53,85%, odnosno 42,86%) ADKP bio je u intervalu veličine 21-40 ml, sa statistički značajnom razlikom u odnosu na druge intervalne veličine (Studentov t-test, $t = 3,81$; $r < 0,001$).

Kliničkim i ultrazvučnim pregledom kod svih pacijenata sa ADKP određen je i klinički stadijum. Rezultati u ovom istraživanju pokazali su da je najveći broj ovog maligniteta - 11 (42,31%), odnosno 4 (57,14%) dijagnostikovani 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 intraprostatični karcinom bez proboja kapsule), koji je dijagnostikovani kod 9 (37,61%) pacijenata. U toj grupi najčešće je dijagnostikovani stadijum B3 - u 7 pacijenata, tj. u 26,92% od ukupnog broja pacijenata.

ADKP u kliničkom stadijumu C (kod koga postoji bilateralni proboj kapsule, sa ili bez zahvatanja semenih vezikula) dijagnostikovani su u 6 (23,08%), odnosno 3 (42,86%) pacijenata. U toj grupi najčešće je dijagnostikovani klinički stadijum C2, odnosno C1.

U ovom istraživanju ADKP najčešće je dijagnostikovani 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 (3,85-7,69%).

Dobijeni podaci u mnogome jesu razočaravajući jer se većina ispitivanih pacijenata lekaru javila u trenutku postojanja udaljenih hematogenih metastaza, kada su mogućnosti da do izlječenja 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 [21].

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 dijagnostikovani karcinom prostate ne leči onda taj rizik raste na 16-25% u narednih 8-10 godina [21]. 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 [21]. 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 prostatektomiji. 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.

Periacinusne retrakcije pukotine. U savremenoj literaturi, kao i u nalazima pojedinih autora kao nesigurne maligne, ali karakteristike od pomoći za razlikovanje malignih od nekih benignih stanja, naročito za

Tabela 4. Stepen neuroendokrine diferencijacije u adenokarcinomu Gleason score-a 7

Neuroendokrina diferencijacija	Adenokarcinom prostate Gleason score 7			
	Gleason score 7 (3+4)		Gleason score 7 (4+3)	
	N	%	N	%
Slabo izražena	10	38,46	2	28,57
Umereno izražena	12	46,15	2	28,57
Jako izražena	4	15,38	3	42,85
UKUPNO	26	100	7	100

Tabela 5. Prisustvo periacinusnih pukotina u žlezdama adenokarcinoma prostate prvog dominantnog Gleason gradusa 3 i Gleason gradusa 4

Periacinusne pukotine	Adenokarcinom prostate Gleason score 7			
	Gleason score 7 (3+4)		Gleason score 7 (4+3)	
	N	%	N	%
Grupa 1	2	7,69	/	/
Grupa 2	14	53,58	3	42,86
Grupa 3	10	38,46	4	57,14
UKUPNO	26	100	7	100

Grupa 1 - žlezde bez periacinarnih pukotina ili kod kojih su periacinarne pukotine prisutne u $\leq 50\%$ žlezdane cirkumferencije;
 Grupa 2 - žlezde sa periacinarnim pukotinama prisutnim u $> 50\%$ žlezdane cirkumferencije, a nalaze se u $< 50\%$ prisutnih žlezda;
 Grupa 3 - žlezde sa periacinarnim pukotinama prisutnim u $> 50\%$ žlezdane cirkumferencije, a nalaze se u $\geq 50\%$ prisutnih žlezda

Tabela 5. Korelaciona matrica uzajamne zavisnosti svih ispitivanih parametara adenokarcinoma prostate Gleason score-a 7 (3+4) (N=26)

Parametar		HR	SER	SIN	NED	Tv	Kst	Pp	PSA
HR	kk	1	0.259	0.459**	0.797*	0.086	0.068	-0.031	-0.081
	p	.	0.201	0.018	0	0.675	0.741	0.882	0.695
SER	kk	0.259	1	0.533**	0.572*	0.093	-0.134	0.297	-0.04
	p	0.201	.	0.005	0.002	0.653	0.515	0.141	0.844
SIN	kk	0.459*	0.533**	1	0.867*	0.151	0.109	0.296	0.016
	p	0.018	0.005	.	0	0.462	0.596	0.142	0.94
NED	kk	0.797**	0.572**	0.867**	1	0.175	0.072	0.198	-0.082
	p	0	0.002	0	.	0.392	0.727	0.332	0.691
Tv	kk	0.086	0.093	0.151	0.175	1	0.055	0.137	0.253
	p	0.675	0.653	0.462	0.392	.	0.788	0.506	0.212
Kst	kk	0.068	-0.134	0.109	0.072	0.055	1	-0.358	0.252
	p	0.741	0.515	0.596	0.727	0.788	.	0.072	0.215
Pp	kk	-0.031	0.297	0.296	0.198	0.137	-0.358	1	-0.228
	p	0.882	0.141	0.142	0.332	0.506	0.072	.	0.263
PSA	kk	-0.081	-0.04	0.016	-0.082	0.253	0.252	-0.228	1
	p	0.695	0.844	0.94	0.691	0.212	0.215	0.263	.

kk - Spearman-ov koeficijent korelacije, * p < 0.05, **p < 0.01 - signifikantan kk
HR-IHH bojenje na hromogranin A; SER-IHH bojenje na serotonin; SIN-IHH bojenje na sinaptofizin; NED-stepen neuroendokrine diferencijacije; Tv-tumorski volumen; Kst-klinički stadijum; Pp-periacinusne pukotine; PSA-preoperativne vrednosti ukupnog serumskog PSA.

Tabela 6. Korelaciona matrica uzajamne zavisnosti svih ispitivanih parametara adenokarcinoma prostate Gleason score-a 7 (4+3) (N=7)

Parametar		HR	SER-	SIN	NED	Tv	Kst	Pp	PSA
HR	kk	1	.	0.167	0.764*	0.722	-0.15	0.167	0.144
	p	.	.	0.721	0.046	0.067	0.749	0.721	0.758
SER-	kk	.	1
	p
SIN	kk	0.167	.	1	0.764*	0.144	-0.15	-0.167	.
	p	0.721	.	.	0.046	0.758	0.749	0.721	.
NED	kk	0.764*	.	0.764*	1	0.567	-0.196	0	-0.189
	p	0.046	.	0.046	.	0.184	0.673	1	0.685
Tv	kk	0.722	.	0.144	0.567	1	0.259	0	0.571
	p	0.067	.	0.758	0.184	.	0.574	1	0.18
Kst	kk	-0.15	.	-0.15	-0.196	0.259	1	-0.3	0.408
	p	0.749	.	0.749	0.673	0.574	.	0.514	0.364
Pp	kk	0.167	.	-0.167	0	0	-0.3	1	0.289
	p	0.721	.	0.721	1	1	0.514	.	0.53
PSA	kk	0.144	.	-0.433	-0.189	0.571	0.408	0.289	1
	p	0.758	.	0.332	0.685	0.18	0.364	0.53	.

kk - Spearman-ov koeficijent korelacije, * p < 0.05, **p < 0.01 - signifikantan kk
~ konstantne vrednosti
HR-IHH bojenje na hromogranin A; SER- IHH bojenje na serotonin; SIN-IHH bojenje na sinaptofizin; NED-stepen neuroendokrine diferencijacije; Tv-tumorski volumen; Kst-klinički stadijum; Pp-periacinusne pukotine; PSA-preoperativne vrednosti ukupnog serumskog PSA.

razlikovanje karcinoma prostate od postatrofične hiperplazije na iglenim biopsijama, pominju se i tzv. periacinusne retrakcione pukotine (eng.: periacinar retraction cleftings) [12,13,14,15,16,30]. Periacinusne pukotine predstavljaju „prazne prostore“ ili haloe oko žlezda i mogu se smatrati za pomoćni dijagnostički kriterijum ako su prisutne u više od polovine žlezda i ako pri tome zahvataju najmanje 1/2, a sigurnije 2/3 cirkumferencije žlezde [15,31].

Krušlin i sar. [16] nalaze da su periacinusne pukotine koje su prisutne u bar 50% cirkumferencije žlezda, gotovo ekskluzivno karakteristika neoplastičnih žlezda prostate. Shodno tome, periacinusne pukotine su prema tome koliko žlezdanu cirkumferenciju zahvataju i koliko procenta prisutnih žlezda poseduje značajne periacinusne pukotine, podeljene u 3 grupe (pri čemu su patohistološki

preparati pregledani na velikom mikroskopskom povećanju od 400x).

Kod ADKP Gleason 7, kako (3+4), tako i (4+3), sa statistički jednakom verovatnoćom (38%-53%) nalaze se žlezde sa periacinusnim pukotinama prisutnim u > 50% žlezdane cirkumferencije, a nalaze se u < 50% prisutnih žlezda (grupa 2) i žlezde sa periacinusnim pukotinama prisutnim u > 50% žlezdane cirkumferencije, a nalaze se u ≥ 50% prisutnih žlezda (grupa 3).

Žlezde u ADKP bez periacinusnih pukotina ili kod kojih su periacinusne pukotine prisutne u ≤ 50% žlezdane cirkumferencije (grupa 1) u istraživanju su bile retkost. Dobijeni podaci idu u prilog činjenice da se periacinusne pukotine zaista mogu shvatiti kao važan pomoćni parametar u dijagnozi karcinoma prostate, za šta potvrda postoji i u literaturi [12,13,14,15,16,30].

Korelaciona analiza pokazala je da je klinički stadijum u dobroj pozitivnoj korelativnoj vezi ($kk=0,254$ do $0,334$) sa višim Gleason score-om, što je u saglasnosti sa podacima iz literature [23].

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 [23].

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.

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 značajne negativne korelacije 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) [1, 4, 11, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 28].

Posebno mesto u korelacionoj analizi odnosi se na utvrđivanje značaja pojave periacinusnih pukotina u žlezdama ADKP Gleason score-a 7 sa različitim dominantnim prvim histološkim gradusom, odnosno (3+4) u odnosu na (4+3), metodom korelacione analize svih ispitivanih parametara utvrđeno je da kod ADKP Gleason 7 (3+4)

periacinusne pukotine bez statistički značajne razlike pokazuju direktnu korelaciju sa neuroendokrinom diferencijacijom i tumorskim volumenom, a obrnutu korelaciju sa kliničkim stadijumom i vrednostima serumskog PSA.

Kod ADKP Gleason 7 (4+3) periacinusne pukotine bez statistički značajne razlike pokazuju direktnu korelaciju samo sa vrednostima serumskog PSA i obrnutu korelaciju sa kliničkim stadijumom.

ZAKLJUČAK

Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti:

Kod ADKP Gleason 7 (3+4) periacinusne pukotine se češće javljaju kod tumora koji su manji, bolje diferentovani (stvaraju više PSA), koji se dijagnostikuju u manje uznapredovalim kliničkim stadijumima i koji pokazuju manji stepen fokalne neuroendokrine diferencijacije.

Kod ADKP Gleason 7 (4+3) periacinusne pukotine se češće javljaju kod tumora kod kojih se stvara manja količina serumskog PSA (slabije diferentovani) i kod tumora koji su dijagnostikovani u uznapredovalim kliničkim stadijumima.

Periacinusne pukotine predstavljaju češći nalaz kod adenokarcinoma prostate Gleason score-a 7 (4+3) koji imaju goru prognozu. Time se nalaz periacinusnih pukotina može smatrati za važan pomoćni kriterijum u dijagnozi adenokarcinoma prostate.

LITERATURA

1. 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.
2. Brennick JB, O'Connell JX, Dickersin GR, Pilch BZ, Young RH: Lipofuscin pigmentation (so-called "melanosis") of the prostate. *Am J Surg Pathol* 18: 446-454, 1994.
3. Cerović SJ, Brajusković GR, Vukotić Maletić VD, Mičić SR: Neuroendocrine differentiation in prostate cancer. *Vojnosanit Pregl* 2004, Sep-Oct; 61(5):513-8.
4. 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.

5. 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.
6. Eble JN, Sauter G, Epstein J et al: Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, WHO Classification of Tumours, IARC, 2002, 159-214.
7. Epstein JI: Diagnostic criteria of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Hum Pathol* 1995, 26: 223-229.
8. Gaudin PB, Epstein JI: Adenosis of the prostate. Histologic features in transurethral resection specimens. *Am J Surg Pathol* 1994, 18: 863-870.
9. Halpert B, Sheehan EA, Schmalhorst WR et al: Carcinoma of the prostate: a survey of 5000 autopsies. *Cancer* 1963, 16: 735-42.
10. Holmes EJ: Crystalloids of prostatic carcinoma: relationship to Bence-Jones crystals. *Cancer* 1997, 39: 2073-2080.
11. 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.
12. Krušlin B: Periacinarne pukotine u karcinomu prostate, 4. Hrvatski kongres patologa i sudskih medicinara sa međunarodnim učesćem, Osijek, 25-28. septembra, 2008.
13. Krušlin B, Tomas D, Čviko A, Čupić H, Odak LJ, Belicza M: Periacinar clefting and P63 immunostaining in prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic carcinoma. *Pathology&Oncology Research* 2006, vol 12, 4: 205-209.
14. Krušlin B, Tomas D, Rogatsch H, Novosel I, Čupić H, Belicza M, Kraus O, Mikuz G: Periacinar clefting in the prostatic needle core biopsies: an important diagnostic criterion or a simple artifact?. *Virchows Archiv* 2003, 443, 4: 524-527.
15. Krušlin B, Novosel I, Reljić A, Čupić H, Spajić B, Belicza M: Periacinar clefting-like spaces in prostatic needle core biopsies (abstract). *Acta clin Croat* 2003, 41: 175.
16. Krušlin B, Tomas D, Rogatsch H et al: Correlation of periacinar retraction clefting in needle core biopsies and corresponding prostatectomy specimens of patients with prostatic adenocarcinoma. *Int J Surg Pathol* 2005, 13: 67-72.
17. 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.
18. Leong A, Cooper K, Leong FJ: *Manual of Diagnostic Antibodies for Immunohistology*, 1999, Greenwich Medical Media Ltd., Oxford University, London, England.
19. 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.
20. McNeal JE, Price HM, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA: Stage A versus stage B adenocarcinoma of the prostate: morphological comparison and biological significance. *J Urol* 1988, 139: 61-65.
21. Mijović M.: Fokalna neuroendokrinih diferencijacija adenokarcinoma prostate u korelaciji sa histološkim gradusom, kliničkim stadijumom i preoperativnim vrednostima serumskog prostata specifičnog antigena, doktorska disertacija, 2010, Priština, Kosovska Mitrovica.
22. Mijović M., Vukićević D., Mitić N., Knežević M., Đerković B.: "Periacinarne pukotine u adenokarcinomu prostate, prostaticnoj intraepitelnoj neoplaziji i benignoj hiperplaziji prostate", *PRAXIS MEDICA*, 2010; 38 (3-4), 1-7.
23. Mijović M., Vukićević D., Đerković B., Nedeljković V., Vitković L.: "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", *PRAXIS MEDICA*, 2014; 43 (1), 1-12.
24. Parker DM.: Global cancer statistics in year 2000. *Lancet Oncol* 2001; 2:533-543.
25. 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.
26. Ro JY, Ayala AG, Ordonez NG, Cartwright JJr, Mackay B: Intraluminal crystalloids in prostatic adenocarcinoma. Immunohistochemical, electron microscopic, and x-ray microanalytic studies. *Cancer* 1986, 57: 2397-2407.
27. 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.
28. 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.
29. Tomas D, Krušlin B: The potential value of (myo)blastic stromal reaction in the diagnosis of prostate adenocarcinoma. *The Prostate* 2004, 64: 324-31.
30. Ulašec M, Tomas D, Ensinger C, Cupic H, Belicza M, Mikuz G, Krušlin B: Periacinar retraction clefting in proliferative prostatic atrophy and prostatic adenocarcinoma. *J Clin Pathol* 2007, 60: 1098-1101.
31. Varma M, Lee MW, Tamboli P et al: Morphological criteria for the diagnosis of prostatic adenocarcinoma in needle biopsy specimens. A study of 250 consecutive cases in a routine pathology practice. *Arch Pathol Lab Med* 2002, 126: 554-61.
32. 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.

SIGNIFICANCE OF PERIACINAR CLEFTINGS AS SUPPORTING CRITERIA IN DIAGNOSIS OF PROSTATIC ADENOCARCINOMA GLEASON SCORE-A 7 (3 +4) AND GLEASON SCORE-A 7 (4 +3) AND THEIR RELATIONSHIP WITH PARAMETERS OF PREDICTIVE VALUE

Mijović M.¹, Vukićević D.¹, Đerković B.¹, Nedeljković V.¹, Vitković L.²

¹ Institute of pathology, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

² Institute of histology, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Diagnosis of different pathohistological diseases of prostate in the most cases is based on common benignant and malignant characteristics. The presence of periacinar cleftings (PC) is an additional criterion favouring prostatic adenocarcinoma. According to the presence and extent of PC, analysed on high power field (400x), glands were classified into 3 groups: group 1-glands without PC or with PC affecting $\leq 50\%$ of gland circumference; group 2-glands with PC affecting $>50\%$ gland circumference in $<50\%$ examined glands and group 3-glands with PC affecting $>50\%$ gland circumference in $\geq 50\%$ examined glands. The aim of our study was to determine the importance of presence of PC in prostatic adenocarcinoma (ADCP) of Gleason score 7(3+4) and 7(4+3) and establish the existence of differences in their appearance at ADCP with first and second dominant histological grade 3 and 4 in each different relationship based on correlation analysis of PC and parameters of the predictive value (preoperative value of serum prostate specific antigen, tumor volume, clinical stage 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). In ADCP Gleason 7(3+4) periacinar cleftings are more common in tumors that are smaller, better differentiated (produce more PSA), which is diagnosed in less advanced clinical stages and showing a less degree of focal neuroendocrine differentiation. In ADCP Gleason 7(4+3) periacinar cleftings are more common in tumors which produce less value of serum PSA (poorly differentiated) and in tumors that are diagnosed in advanced clinical stages. Periacinar cleftings are common findings in prostatic adenocarcinoma Gleason score 7(4+3) which are considered as tumors with worse prognosis. Because of all we can rank PC among the important additional criteria for the diagnosis of adenocarcinoma of the prostate.

Keywords: Periacinar cleftings, Prostatic adenocarcinoma, Gleason score, clinical stage, neuroendocrine differentiation.

PATOFIZIOLOGIJA TWIN TO TWIN TRANSFUZION SINDROMA

AUTORI

Šulović N.¹, Marjanović S.¹, Šulović Lj.²

¹ Klinika za Ginekologiju i Akušerstvo - Medicinski fakultet, Univerziteta u Prištini

¹ Klinika za Pedijatriju - Medicinski fakultet, Univerziteta u Prištini

KORESPONDENT

NENAD ŠULOVIĆ

*Klinika za Ginekologiju i Akušerstvo
- Medicinski fakultet, Univerziteta u
Prištini*

✉ sulovic@ptt.rs

SAŽETAK

Twin to twin transfusion sindrom (TTTTS) je patološko stanje gde bliznac donor „krvari“ u cirkulaciju fetusa recipijenta preko abnormalnih interblizanačkih placentalnih anastomoza. Bliznac donor postaje anemičan, hipovolemičan, zaostaje u rastu i kao posledicu ima smanjenu urinarnu produkciju. Kako funkcija gutanja amnionske tečnosti nije oštećena, volumen plodove vode se progresivno smanjuje. Bliznac recipijent postaje hipervolemičan i policitemičan. Višak cirkulišuće krvi i nemogućnost adekvatne eliminacije nekada može da dovede do pojave hidropsa u težim slučajevima. Povećana urinarna produkcija recipijenta vodi pojavi polihidroamniona i prekomernoj distenziji amnionskog kavuma, kompresije i smanjenje perfuzije donora. Redukcija amnionske tečnosti kod donora rezultuje fiksacijom donora uz zid uterusa (najčešće prednji zid), (Slika 1.) (stanje nazvano stuck twin) 1,36.

Ključne reči: trudnoća, blizanci, zigocitet, horionicitet, placentalni poremećaji, ultrazvuk, TTTTS, fetalni kardiološki poremećaji, pridruženi sindromi

UVOD

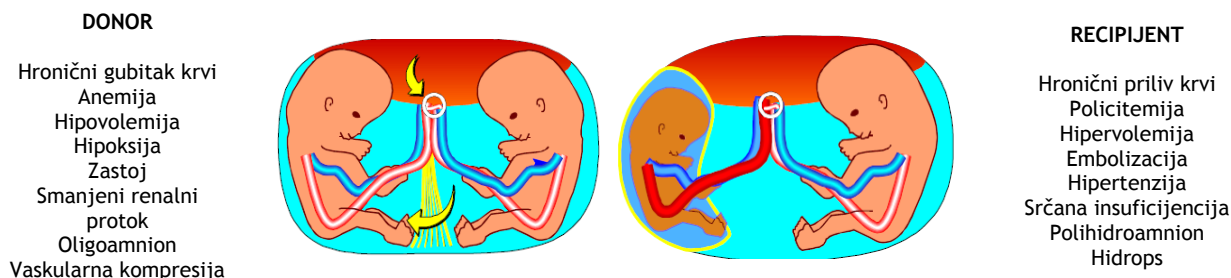
PATOFIZIOLOGIJA TTTTS - ANATOMSKA OSNOVA

Već je rečeno da patofiziologija TTTTS nije u potpunosti jasna, uglavnom zbog toga što ne postoji odgovarajući animalni model, a humani fetus nije lako dostupan za invazivni monitoring, ili radiološka ispitivanja. Ex-vivo studije sa injiciranim bojama, pokazale su da skoro sve monohorionaske (MC) placente imaju vaskularne anastomoze [2]. Zbog toga je interblizanačka transfuzija praktično standardna u MC trudnoćama. Ovo je potvrđeno u in-vivo studijama ispitivanjima markera kao što su eritrociti, pankuronijum i kontrastni agensi, koji su ubrizgani jednom blizancu, da bi prošli u drugog [3]. Postoje tri tipa placentalnih anastomoza: arterio-arterijske (AAA), veno-venske (VVA) i arterio-venske (AVA). Razlikovanje ovih anastomoza moguće je samo makroskopski, praćenjem u nazad ovih krvnih sudova, sve do insercije pupčanika, a arterije obične leže povrhu placentalnih vena. Zona susreta dve cirkulacije zove se vascular equator i mada je ovo spoj placentalnih diskova, nije uvek na sredini zajedničke mase, a međublizanačke membrane ne leže uvek preko ove površine, već mogu biti na bilo kojoj strani. Očekuje se da se anastomoze vide na vaskularnom ekvatoru. Arterio-arterijske i veno-venske su površne anastomoze, koje se u celini pružaju duž horionske ploče. One su sposobne za bidirekcionu protok, zavisno od promena u inače sličnim osnovnim hidrostatskim pritiscima. Za razliku od njih, duboke arterio-venske anastomoze posreduju unidirekcionu protok od jednog bli-

zanca do drugog, ali nisu striktno anastomoze, jer ne bajpasiraju (do not bypass) kapilarnu cirkulaciju. Arterija jednog blizanca ulazi u placentalni kotiledon horionske ploče i formira uobičajeno vilusno kapilarno ležište, ali korespondirajuća vena, koja se nalazi blizu arterije, drenira se u drugog blizanca. Arterio-venske anastomoze su prisutne kod gotovo svih MC placenta, arterio-arterijske u većini, a veno-venske u samo oko 25% [4]. Zavisno od broja i tipa prisutnih anastomoza, razmena krvi može biti balansirana ili nebalansirana.

Iako je Schatz pretpostavio još pre jednog veka da je TTTTS uzrokovan nebalansiranim međublizanačkom transfuzijom, nije lako razjasniti model anastomoza, koje su za to odgovorne. Hipoteza je da anastomoze nastaju u embrionalnoj fazi spajanja embrionalne i ekstraembrionalne cirkulacije i da tokom rasta placente dolazi do nasumičnog gubljenja ovih anastomoza, a da se TTTTS pojavljuje kada ovo rezultira u nejednakim otporima protoka krvi u interplacentnoj transfuziji [5]. Duboke anastomoze, AVA sa unidirekcionim protokom krvi, u odsustvu kompenzatornih bidirekcionih superficialnih anastomoza, AAA i VVA, rezultiraće u nebalansiranoj interblizanačkoj transfuziji, posredujući stanje hipovolemije kod donora i hipervolemije kod recipijenta. Inicijalne ex-vivo injekcije studije potvrdile su da TTTTS placente imaju više dubokih nego površnih anastomoza, u poređenju sa MC kontrolnom grupom. Endoskopske studije, iako im nedostaje histološka potvrda, takođe su potvrdile da većina TTTTS placenti ima veći broj AVA od donora ka recipijentu, nego u suprotnom smeru [6]. Tromboza ranije kompenzatorne obrnuto us-

Slika 1. U twin-twin transfuzionom sindromu (na gornjoj slici, postoji arterijsko venska konekcija-komunikacija) donor (na levoj strani) postaje anemičan, hipovolemičan, sa zastojem u rastu i kao konsekvencu je redukcija produkcije urina. Pošto gutanje plodove vode nije poremećeno, amnionska tečnost se progresivno smanjuje (žuta linija predstavlja intraamnijsku membranu). Sa druge strane recipijent (na desnoj strani) postaje hipervolemičan. Povećana urinarna produkcija kod recipijenta vodi nastanku polihidramniona i prekomernu distenziju amnionske šupljine, kojim se komprimuje donor i njegivo vaskularno snabdevanje i sukcesivno se smanjuje perfuzija donora. Krajnje stanje je „priklešten blizanac“ ili „stuck twin“



merene AVA od recipijenta ka donoru može dovesti do fulminantne pojave TTTTS, u prethodno urednoj trudnoći. AVA su prisutne kod svih TTTTS placenti, u odnosu na 84% kontrolnih. Pored toga, 78% trudnoća sa jednom ili više AVA u odsustvu AAA razvije TTTTS 4. Najveća ex vivo placentalna injekciona studija pokazala je da su AAA manje česte kod TTTTS (24% naspram 84% kod kontrolnih), dok je frekvencija AVA i ređih VVA slična 2. Kompjutersko modeliranje je pokazalo da unidirekciona, ili verovatnije asimetrična bidirekciona međublizanačka trudnoća rezultira u hemodinamskim, osmotskim i fiziološkim promenama, koje su konzistentne sa kliničkim karakteristikama TTTTS [7].

AAA imaju veći potencijal za hemodinamsko balansiranje od VVA. Ustanovljena je protektivna uloga AAA u MC blizanačkim trudnoćama [2]. Smatra se da su bidirekzione AAA protektivne i da ukoliko su prisutne u dovoljenom broju, sposobne da kompenzuju međublizanačku transfuziju preko AVA. VVA takođe mogu biti protektivne, mada šantuju manje krvi, zbog manje razlike u pritiscima. AAA se mogu ustanoviti antenatalno upotrebom kolor Doppler-a, već od 12. nedelje gestacije. Odsustvo AAA je povezano sa povećanim rizikom od TTTTS (61% naspram 15%) [2].

Kardiovaskularna patofiziologija - lako transfuzija kroz anastomoze kreira primarni hemodinamski poremećaj, adaptivni/maladaptivni sekundarni fetalni fiziološki ili placentalni odgovor doprinosi daljim manifestacijama bolesti.

Disbalans u protoku krvi preko placentalnih anastomoza od donora ka recipijentu može biti posledica primarne placentalne insuficijencije na donorovoj strani. Posledična povećana periferna rezistencija će promovirati šantovanje krvi ka recipijentu; donor zbog toga pati i od hipovolemije koja je posledica gubitka krvi i od hipoksije, koja je posledica placentalne insuficijencije. Hipovolemija kod donora dovodi do zastoja u rasu, redistribucije protoka krvi, smanjenja renalne perfuzije i oligohidramniona. U uznapredovaloj bolesti, povećana fetoplacentalna rezistencija manifestuje se kao odsutan ili reverzan end-dijastolni protok (AEDF/REDF). U bubregu donora, degenerativne promene i smanjenje mase renalnih tubula, mogu progredirati do renalne tubularne disgeneze. Smanjena glomerularna filtracija i renalna perfuzija kod donora, mogu biti odgovorni za renalni defekt, koji je verovatnije primarni razvojni defekt, nego posledica ishemije [8].

Kod recipijenta, fenotipske karakteristike se uglavnom pripisuju hipervolemiji. Recipijent kompenzuje povećani volumen krvi poliurijom, ali pošto proteini i celularni elementi ostaju u njegovoj cirkulaciji, posledično povećanje u koloidnom pritisku moglo bi da povlači vodu iz maternalnog kompartmana preko placentne. Uspostavlja se začarani krug hipervolemija-poliurija-hiperosmolalnost, koji vodi u polihidramnion 38 i highoutput popuštanje srca, sa posledičnim spontanom pobačajem ili pretermijskim porođajem. Visok nivo atrijalnog natriuretičkog peptide (ANP), koji se sekretuje u odgovoru na hipervolemiju, odnosno preopterećenost srca-ventrikularnu dilataciju-dilataciju atrijuma, zajedno sa konkomitantnom supresijom anti-diuretčkog hormona (ADH), posreduju pojavu poliurije i polihidramniona [8]. Amnionski pritisak je povišen u šupljini sa polihidramnionom i njegovo smanjenje amnioredukcijom je udruženo sa povećanjem protoka kroz uterine arterije i poboljšanjem fetalnog acidobaznog statusa. Hipervolemija takođe podiže srčani preloadd. Nalaz hipertenzije kod recipijenta ukazuje da povišeni afterload takođe može doprineti kardiovaskularnoj disfunkciji. U tom kontekstu treba pomenuti da je nivo endotelina-1 (potentni vazokonstriktor) povišen kod recipijenta, u odnosu na donora. Visok nivo vazoaktivnih medijatora se šantuje ka recipijentu, rezultujući u hipertenziji i kardijalnoj hipertrofiji. Endotelin-1 može biti važan i za regulaciju volumena amnionske tečnosti, sam po sebi i preko puta koji vodi do viših nivoa natriuretičkog peptide u amnionskoj tečnosti (visoki nivoi endotelina i NUP u amnionskoj tečnosti recipijenta). Preload i afterload su povišeni kod recipijenta u terminalnoj fazi. Najpre se kompromituje funkcija desnog ventrikula i obično u višem stepenu od levog. Biventrikularna dijasolna disfunkcija se prezentuje u 2/3 recipijenata, dok se sistolna disfunkcija desnog ventrikula nalazi u 35% slučajeva. Bolest atrioventrikularnih valvula je takođe uobičajena, sa umerenom insuficijencijom, koja se javlja u 71% recipijenata, sa inače strukturno normalnim srcem. Umerena i ozbiljna trikuspidalna i mitralna regurgitacija su češće u stage III i IV. Moguće je prikazati znake srčane insuficijencije, usled inkompetencije dilatirane trikuspidalne velvule sa regurgitacijom. Venski sonogram indikuje povišeni centralni venski pritisak, koji često vodi u pulsacije u umbilikalnoj veni. Dakle, popuštanje srca se inicijalno registruje promenama venskog Doppler-a, uključujući AEDF/REDF u ductus venosus, pulsatilni tok u umbilikalnoj veni i tri-

kuspidalna regurgitacija, a kasnije fetalnim hidropsom. Srčana hipertrofija koja je sekundarna u odnosu na povišeni afterload, ponekad rezultira u funkcionalnoj obstrukciji outflow desnog ventrikula [9]. Bubrezi recipijenta su uvećani, sa znacima kongestije i hemoragijske infarktacije, sa glomerularnim i arterijskim promenama kao kod policitemije i hipertenzije [10].

Poremećaj renin-angiotenzinaldosteron sistema (RAS) opisan je i kod donora i kod recipijenta [10]. U bregu donora postoji preterena ekspresija renina, verovatno kao posledica hronične renalne hipoperfuzije. Mada može biti od koristi u adaptaciji na hipovolemiju, udruženo povećanje nivoa angiotenzina II može pogoršati donorovu fetoplacentalnu vazokonstrikciju i time redukovati protok krvi kroz bubrege i placentu, dovodeći do zastoja u rastu i pogoršavajući oliguriju i oligohidramnion. Ovo se dalje može pogoršati povećanjem produkcije aldosterona od strane fetalnog nadbubrega. Interesantno je da je hiperaldosteronizam primećen kod trudnica sa TTTTS. Ekspresija renina je značajno smanjena kod recipijenta, verovatno u odgovoru na hipovolemiju [10]. Kako god, paradoksalna RAS aktivacija, zahvaljujući transferu efektora kao što su renin i/ili angiotenzin II od donora kroz placentalne šantove, može objasniti fetalnu hipertenziju i kardiomiopatiju kod recipijenta [10].

Maternalna volemija se može smatrati normalnom u trudnoća komplikovanih TTTTS, uprkos ekspanziji ekstravaskularnog volumena, kada se poredi sa normalnim monohorionskim trudnoćama. Međutim, plazma koncentracija aldosterona je povećana kod TTTTS, sugerišući da je balans natrijuma verovatno ključni faktor u regulaciji volumena tečnosti u TTTTS, kao i u normalnim trudnoćama. Logično je da je polihidramnion maternalnog porekla, a visoki plazma nivoi aldosterona pomažu da se održi normalna plazma koncentracija natrijuma i normalna maternalna volemija, uprkos suprafiziološkom povećanju ekstravaskularnog volumena kod TTTTS. Pošto je renalni odgovor u kontroli balansa tečnosti spor, ovo podržava hipotezu da je TTTTS pre progresivni, nego akutni fenomen.

PREVALENCIA

TTTTS se javlja u oko 15-35% monohorionskih blizanačkih gestacija 39 i odgovoran je za 17% perinatalne smrtnosti kod multiplih trudnoća [11].

PROGNOZA

U osnovi prognoza zavisi faze trudnoće kada se bolest manifestovala i od težine cirkulatornih promena. Kada se znaci TTTTS nađu u sredini trudnoće postoji veći rizik od perinatalnog morbiditeta i mortaliteta [12]. Intrauterina hipoksija, preterminsko rađanje i smrt jednog fetusa (obično donora), smrt preostalog ploda ili hipoksija-ishemija drugog fetusa su najčešće komplikacije koje se nalaze u ovakvim trudnoćama.

PREDIKCIJA TTTTS

Blizanci koji se u drugom trimestru prezentuju sa teškim TTTTS, mogu imati hemodinamski disbalans u prvom trimestru, koji se manifestuje kao diskordantna povećana nihalna translucenca (NT) u 10. do 14. nedelji gestacije [13]. Ovo je od značaja, jer je NT primarno screening za aneuploidije u multiploj trudnoći. Sebire i saradnici su našli da 32% MC trudnoća sa povećanom NT,

kasnije razvije TTTTS, mada je samo 28% slučajeva predviđeno.

Drugi nalaz udružen sa kasnijim TTTTS je folding međublizanačke membrane u 15-17. nedelji gestacije. Ovo se vidi kod 32% MC trudnoća, a od njih će 43% kasnije razviti TTTTS [13]. Međutim, upotrebljivost ovih subjektivnih nalaza u predikciji TTTTS ostaje diskutabilna [39].

Doppler studije placentalnih anastomoza su pokazale da se TTTTS razvije u 15% pacijenata sa jednom AAA, nasuprot 61% bez AAA (OR 8,6) [2]. Međutim, 25-30% TTTTS placenti ipak ima jednu AAA, mada, kada se TTTTS razvije u prisustvu AAA, udružen je sa značajno višim perinatalnim preživljavanjem [2]. AAA se mogu detektovati posle 18 nedelja gestacije korišćenjem spectral i color Doppler, sa 85% senzitivnosti i 97% specifičnosti, mada je detekcija moguća već sa 11 nedelja gestacije [2]. Tipično, prisustvo AAA se otkriva pomoću bidirekcionog speckled pattern, na kolor ili power Doppleru. U seriji od 105 pacijenata sa MC trudnoćom, 68 (65%) ima jednu AAA potvrđenu pomoću ex-vivo injekcione studije, od kojih je 59 (56%) bilo identifikovano in vivo, doplerom. Kompjutersko modelovanje podržava variranje bidirekcionog protoka u AAA, za čiju se periodičnost pokazalo da je u funkciji razlika u srčanoj frekvenci fetusa. Faktori koji olakšavaju detekciju AAA su prednja placenta, veći dijametar AAA, gestaciona starost 20-30 nedelja i serijsko praćenje [34]. Zbog toga, odsustvo AAA je dobar prediktor razvoja TTTTS i što je još značajnije, ozbiljnog TTTTS udruženog sa lošom prognozom. Potrebno je pokušati identifikovati AAA na serijskim ultrasonografskim pregledima između 14. i 28. nedelje gestacije, kako bi se predvidela prognoza i odabrao odgovarajući tretman [14,34]. Glavno kliničko pitanje vezano za ovo ispitivanje je pravljenje razlike između zaista negativnog rezultata i lažnog negativnog rezultata, usled rane gestacije.

Staging - Quintero je sa saradnicima razvio staging sistem za kategorizaciju ozbiljnosti bolesti, na osnovu sonografskih pokazatelja 15. Stepni I do V su bazirani na progresivnom pogoršanju kliničkih karakteristika:

- I stepen - samo prisustvo oligo-polihidramniona, sa vizualizacijom bešike kod donora.
- II stepen - bešika se ne vizualizuje kod donora.
- III stepen - kritično abnormalan Doppler (AEDF ili REDF u donorovoj umbilikalnoj arteriji, ili reverzni tok u ductus venosus-u ili pulsatilni tok u umbilikalnoj veni recipijenta).
- IV stepen - hidrops kod recipijenta.
- V stepen - smrt jednog ili oba fetusa.

U Queen Charlotte s and Chelsea Hospital, koristi se nešto modifikovan staging sistem, koji je inkorporirao antenatalni nalaz AAA, koji indicira bolju prognozu u TTTTS. Ako se nađe AAA, stepen se označava kao "a", za razliku od "b", gde nisu nađene. Na taj način stepen III je podeljen na IIIa u prisustvu AAA, ili na IIIb, u njihovom odsustvu. U jednoj analizi 96 TTTTS trudnoća, ukupno preživljavanje je bilo bolje u prisustvu AAA na antenatalnom ultrazvuku (83%), nego u njihovom odsustvu (52%). Prisustvo AAA rezultira sledećim stopama preživljavanja: Ia 100%, Ib 63%, IIa 100%, IIb 59%, IIIa 83%, IIIb 44%, IVa 25%, IVb 50%. Interesantno je to da je preživljavanje bolje u IIIa, nego u Ib. Tako, ova AAA modifikacija Quinterove klasifikacije poboljšava prognostičku stratifikaciju i izgleda da predstavlja važnu varijablu u izboru

tretmana [16]. Skorašnje studije su pokazale da ultrazvučna detekcija AA anastomoza poboljšava šanse za preživljavanje u TTTTS, nezavisno od Quintero stage.

NEUROLOŠKE KOMPLIKACIJE

Procenjuje se da se cerebralna paraliza pojavljuje 7 puta češće kod blizanačkih, nego kod monofetalnih trudnoća, pre svega zbog visoke incidence pretermijskih porođaja i male težine na rođenju. Monohorionske trudnoće su predisponirane za cerebralno oštećenje zbog komplikacija uzrokovanih TTTTS-om. TTTTS je udružen sa povećanim rizikom od neuroloških komplikacija. Incidencija za dugoročne neurološke sekvele kod preživelih je oko 15% [17]. Od ovoga, nešto preko polovine uključuje cerebralnu paralizu, a ostatak hemiparezis i spastičnu kvadriplegiju [17]. Incidencija cerebralne paralize i globalnog kašnjenja u razvoju javlja se kod 4-23% preživelih blizanaca [18]. Neurološki morbiditet je rezultat antenatalnog insulata, kao i sekvela pretermijskog porođaja kao što je peri-ventrikularna leukomalacija (PVL) i intra-ventrikularna hemoragija. Verovatna patogeneza antenatalno stečenih lezija je ishemija koja se pripisuje hemodinamskom disbalansu kroz vaskularne anastomoze. Policitemija i vaskularna staza kod recipijenta i anemija i hipotenzija kod donora, su potencijalni mehanizmi za neurološki insult. Većina studija pokazuje istu distribuciju neuroloških lezija kod donora i recipijenta [17,19]. Smrt jednog blizanca udružena je sa povećanim rizikom od neuroloških sekvela kod blizanca koji preživi [15,18]. Uprkos početnih tvrdnji o smanjenju neuroloških sekvela posle laserskog tretmana, skorašnje studije nisu bile u stanju da potvrde manje sekvela sa bilo kojim terapijskim modalitetom.

KARDIOVASKULARNE KOMPLIKACIJE

Iako MC blizanci imaju 6 puta povećani rizik od kongenitalnih anomalija srca, ovo je kod TTTTS još više (6,9% nasuprot 2,3% MC blizanaca bez TTTTS). Preživeli od TTTTS-a su pod povećanim rizikom i od urođenih i od stečenih srčanih lezija [31]. Recipijent može razviti progresivnu kardiomiopatiju. Svi recipijenti manifestuju različiti stepen biventrikularne hipertrofije i dilatacije, sa trikuspidalnom regurgitacijom i smanjenom ventrikularnom funkcijom [40]. Kardijalna hipertrofija je udružena sa posledičnom cerebralnom paralizom, mada ovo jednostavno može biti i funkcija ozbiljnosti bolesti. Mada 45% do 50% recipijenata pokazuje abnormalnu kardijalnu funkciju u neonatalnom periodu, većina ovih promena su reverzibilne. Ipak, 5% do 10% recipijenata ima dugoročne kardijalne probleme. Kardiovaskularne promene kod donora su obično manje dramatične. Miokardijalne promene su retke, a ventrikularna funkcija i kompetencija atrioventrikularnih valvula je očuvana [34].

Interesantno je da follow up studije potomstva iz TTTTS trudnoća pokazuju abnormalne vaskularne funkcije, verovatno zbog vaskularnog programiranja in utero, što govori o kardiovaskularnim bolestima u adultnom dobu, kako je to opisao Barker [35].

DRUGE KOMPLIKACIJE

Akutno neonatalno otkazivanje bubrega se češće pojavljuje kod TTTTS. Prospektivna kohortna studija 17 trudnoća pokazala je incidencu od 48% za otkazivanje

bubrega kod preživelih (donor > recipijent), u poređenju sa 14% kod kontrolnih blizanaca iste gestacione starosti. Međutim, ovo otkazivanje bubrega je često tranzitorno, a dugoročne renalne sekvele se pojavljuju u samo 3% preživelih. Abnormalna perfuzija u drugim vaskularnim ležištima može takođe rezultirati fetalnim/neonatalnim komplikacijama. Smanjena splahnhična perfuzija može voditi u kongenitalnu intestinalnu perforaciju zbog ishemične nekroze. Opisana je spontana ishemija donjih ekstremiteta, koja je rezultirala u amputaciji [34].

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Diferencijalno dijagnostički mogu doći u obzir blizanci sa diskordantnim rastom koji nemaju transfuzijski sindrom u osnovi patofiziološkog mehanizma. Neki autori predlažu novi entitet nazvan oligoamnio-polihidramnio sekvenca [20,21], gde bi TTTTS bio samo jedan deo. Histopatološke studije na placenti zahtevaju izdvajanje TTTTS od ostalih stanja uključujući i oligo-polihidramnion sekvecu kod blizanaca. Izolovan intrauterini zastoj u rastu treba uzeti u obzir ukoliko je razlika u rastu manja od 15% a druge karakteristike sindroma nisu prisutne. Dihorionska blizanačka trudnoća sa spojenim posteljicama i zastojem u rastu jednog fetusa može da navede na postavljanje pogrešne dijagnoze. Ovo se može isključiti ako su plodovi različitog pola ili nakon porođaja, histopatološkom analizom posteljice. Druga stanja koja mogu da dođu u obzir su: TORCH infekcije ograničene na jednom blizancu, asimetrični horionski razvoj, mirror sindrom [37], fetomaternalna hemoragija, abrupcija, agenezija duktusa venozusa i bilateralna renalna agenezija jednog ploda [22,23].

UDRUŽENI SINDROMI

Prekomerna distenzija uterusa uzrokovana polihidramnionom može da izazove pretermijski porođaj, prevremenu rupturu plodovih ovojaka (PPROM), abrupciju posteljice. Neretko je i uzrok maternalne respiratorne i abdominalne nelagodnosti. Smrt jednog blizanca u blizu 25% uzrokuje smrt ili neurološke posledice kod preživelig blizanca. Iako se uzrok neurološkog poremećaja obično može pripisati embolizaciji [24,25,27,28], trenutno prihvaćen stav koji ukazuje da je uzročni faktor teška hipotenzija sa hemoragijom koja se dešava iz živog ploda u mrtvu fetoplacentnu jedinicu 26.

POROĐAJ

Posle dostizanja praga vijabilnosti, porođaj treba uzeti u razmatranje, vodeći računa o činjenici da u slučajevima TTTTS gestacione starosti <28 nedelja imamo loše fetalne ishode [32]. Radi donošenja odluke o daljoj terapiji ili proceni vremena porođaja, može se uzeti krv fetusa u periodu od 28-30. nedelje gestacije. Što je veća diskordanca u nivoima fetalnih hemoglobina, veća je i verovatnoća intrakranijalnih abnormalnosti. Ukoliko iz određenih razloga nije indikovano ranije završavanje trudnoće, preporučuje se rutinski porođaj TTTTS u 32. do 33. nedelji gestacije, posle primene kortikosteroida u cilju maturacije fetalnih pluća. Carski rez je indikovano u smislu visoke verovatnoće fetalne netolerancije porođaja

i mogućnosti od akutne intraportalne međublizanačke transfuzije [29].

ZAKLJUČAK

Twin To Twin Transfusion Sindrom je stanje koje pogađa monohorionske diamnionske trudnoće. Mada je patofiziologija nedovoljno jasna, interplacentalne anastomoze i nebalansirana međublizanačka transfuzija čine etiološku osnovu bolesti. Dostupno je nekoliko terapijskih opcija, koje uključuju amnioredukcije, septostomije, laserske ablacije vaskularnih anastomoza i selektivni fetid. Sa ovim savremenim terapijskim modalitetima, ukupna stopa perinatalnog preživljavanja porasla je sa 20% na oko 60% do 70%. Međutim, većina pogođenih trudnoća će i dalje izgubiti barem jednu bebu, sa značajnim dugoročnim neurološkim morbiditetom u oko 10% preživelih. Zbog toga ishodi, iako značajno popravljenim

savremenim terapijskim pristupima i dalje ostaju suboptimalni, delom zahvaljujući slabom razumevanju patofiziološke osnove bolesti, a delom i zbog loše selekcije slučajeva za intervencije. Dostupni podaci govore u prilog stage-based pristupu odabiru tretmana, uz korišćenje prisustva AAA. Konzervativni tretmani kao što su amnioredukcija i septostomija, preporučuju se za rane faze bolesti [30,33]. U odmakloj fazi bolesti, sa <50% verovatnoće da prežive jedan ili oba blizanca, selektivni laser, ili ligacija pupčanika, imaju bolje ishode. Sa dostupnošću svih terapijskih modaliteta, pravovremena intervencija u tercijalnim referentnim centrima, koji se ruinski bave ovim procedurama, je esencijalna [34].

LITERATURA

1. Mahony BS, Filly RA, Callen PW.: Amnionicity and chorionicity in twin pregnancies: prediction using ultrasound. *Radiology*. 1985 Apr; 155(1):205-9.
2. Taylor MJO, Denbow ML, Tanawattanacharoen S, Gannon C, Cox PM, Fisk NM.: Doppler detection of arterio-arterial anastomoses in monochorionic twins: feasibility and clinical application. *Human Reproduction*. 2000 15(7):1632-1636.
3. Denbow ML, Welsh AW, Taylor MJ, et al.: Twin fetuses: intravascular microbubble US contrast agent administration - early experience. *Radiology*. 2000 Mar; 214:724-728.
4. Denbow ML, Cox P, Taylor M, et al.: Placental angioarchitecture in monochorionic twin pregnancies: relationship to fetal growth, fetofetal transfusion syndrome, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Feb; 182:417-426.
5. Sebire NJ, Talbert D, Fisk NM.: Twin-to twin transfusion syndrome results from dynamic asymmetrical reduction in placental anastomoses: a hypothesis. *Placenta*. 2001 May; 22:383-391.
6. Diehl W, Hecher K, Zikulnig L, et al. Placental vascular anastomoses visualized during fetoscopic laser surgery in severe mid-trimester twin-twin transfusion syndrome. *Placenta*. 2001 Nov; 22:876-881.
7. Talbert DG, Bajoria R, Sepulveda W, et al.: Hydrostatic and osmotic pressure gradients produce manifestations of fetofetal transfusion syndrome in a computerized model of monochorionic twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Feb; 174:598-608.
8. Oberg KC, Pestaner JP, Bielamowicz L, et al.: Renal tubular dysgenesis in twin-twin transfusion syndrome. *Pediatr Dev Pathol*. 1999 Jan-Feb; 2:25-32.
9. Bower SJ, Fisk NJ, Sepulveda W, et al.: Uterine artery blood flow response to correction of amniotic fluid volume. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Aug; 173:502-507.
10. Katarza AA, Wolfenden JL, Taylor MJ, et al.: Influence of twin-twin transfusion syndrome on fetal cardiovascular structure and function: prospective case-control study of 136 monochorionic twin pregnancies. *Heart*. 2002 Sep; 88:271-277.
11. Mahieu-Caputo D, Muller F, Joly D, et al.: Pathogenesis of twin-twin transfusion syndrome: the reninangiotensin system hypothesis. *Fetal Diagn Ther*. 2001 Jul-Aug; 16:241-244.
12. Hecher K, Ville Y, Snidjers R, Nicolaides KH.: Doppler studies of the fetal circulation in twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995 May; 5(5):318-24.
13. Weiner CP, Ludomirski A.: Diagnosis, pathophysiology, and treatment of chronic twin-to-twin transfusion syndrome. *Fetal Diagn Ther*. 1994 Sep-Oct; 9(5):283-90.
14. Arts H, van Eyck J, Arabin B.: Fetal death of one twin in a monochorionic pregnancy with twin-twin transfusion syndrome. *J Reprod Med*. 1996 Oct; 41(10):775-8.
15. Brackley KJ, Kilby MD.: Twin-twin transfusion syndrome. *Hosp Med*. 1999 Jun; 60(6):419-24.
16. Sebire NJ, Souka A, Skentou H, et al.: Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod* 2000 Sept; 15:2008-2010.
17. Wee L, Taylor MJ, Vanderheyden T, et al.: Transmitted arterio-arterial anastomosis waveforms causing cyclically intermittent absent/reversed end-diastolic umbilical artery flow in monochorionic twins. *Placenta*. 2003 24:772-778.
18. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, et al.: Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol*. 1999 Dec; 19:550-555.

19. Tan TYT, Taylor MJ, Wee LW, et al.: Doppler for artery-artery anastomosis predicts stage-independent survival in twin-twin transfusion. *Obstet Gynecol.* 2004.
20. Banek CS, Hecher K, Hackeloer BJ, et al.: Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine laser treatment for severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Apr; 188:876-880.
21. Lopriore E, Nagel H, Vandenbussche F, et al.: Long-term neurodevelopmental outcome in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Nov; 189(5):1314-1319.
22. Bromley B, Benacerraf BR.: Acute reversal of oligohydramnios-polyhydramnios sequence in monochorionic twins. *Int J Gynaecol Obstet.* 1996 Dec; 55(3):281-3.
23. Bruner JP, Rosemond RL.: Twin-to-twin transfusion syndrome: a subset of the twin oligohydramnios-polyhydramnios sequence. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Oct; 169(4):925-30.
24. Machin GA.: Re. Agenesis of the ductus venosus in a case of monochorionic twins which mimics twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn.* 1996 Oct; 16(10):971-2.
25. Kuller JA, Coulson CC, McCoy MC, Altman GC, Thorp JM Jr, Katz VL.: Prenatal diagnosis of renal agenesis in a twin gestation. *Prenat Diagn.* 1994 Nov; 14(11):1090-2.
26. Wada H, Nunogami K, Wada T, Niida Y, Yachie A, Koizumi S.: Diffuse brain damage caused by acute twin-twin transfusion during late pregnancy. *Acta Paediatr Jpn.* 1998 Aug; 40(4):370-3.
27. Simpson LL, Marx GR, Elkadry EA, D'Alton ME.: Cardiac dysfunction in twin-twin transfusion syndrome: a prospective, longitudinal study. *Obstet Gynecol.* 1998 Oct; 92(4):557-62.
28. Watson WJ, Munson DP, Ohrt DW, Carlson G, Rhodes RB.: Polyhydramnios -oligohydramnios in a twin pregnancy complicated by fetal glomerulocystic kidney disease. *Am J Perinatol.* 1995 Nov; 12(6):379-81.
29. Murphy KW.: Intrauterine death in a twin: implications for the survivor. In Ward RH, Whittle M, eds. *Multiple Pregnancy.* London: RCOG Press, 1995: 218-30
30. Kontic-Vucinic O, Sulovic N, Radunovic N.: Twin to twin transfusion syndrome - our experience in treatment by amniodrainage and amniotic septostomy. XIX European Congress of Perinatal and Neonatal Medicine, Athens. 2004 October; FC3.8.2.
31. Šulović N, Dunjić M, Stanisic S, Savić Lj.: Abnormality of twin pregnancy: fetus papyraceus - case report. XVI FIGO congress of Gynecology and Obstetrics. 2000, Washington.
32. Kontic-Vucinic O, Sulovic N, Terzic M, Aksam S, Vukolic D, Maricic Z, Radunovic N.: Advanced cervical dilatation in second trimester twin pregnancy - a case report. *Journal of perinatal medicine.* 8th World congress of perinatal medicine. Florence, 2007, vol. 35, S189.
33. Kontic-Vucinic O, Radunovic N, Sulovic N, Bratic D, Mitrovic M, Pilic I.: Treatment of twin to twin transfusion syndrome by amniodrainage and amniotic septostomy. *The fetus as a patient.* Sveti Stefan 2005. str.49.
34. Šulović N: "Ultrasonografija multiplih trudnoća". Monografija, 1 ed. Kosovska Mitrovica: Medicinski fakultet; 2011. (Serbian)
35. Barker DJ: Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ.* 1995 July, vol.311:171-174.
36. Skupski W. Daniel: *Twin-To-Twin Transfusion Syndrome.* Medicine & Health Science, Jp Medical PubLtd; 1 edition, May 2013.
37. Chai H, Fang Q, Huang X, Zhou Y, Luo Y: Prenatal management and outcomes in mirror syndrome associated with twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn.* 2014;34(12):1213.
38. Chon AH, Korst LM, Llanes A, Miller DA, Ouzounian JG, Chmait RH: Midtrimester isolated polyhydramnios in monochorionic diamniotic multiple gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):303.e1.
39. Gandhi M, Papanna R, Teach M, Johnson A, Moise KJ Jr: Suspected twin-twin transfusion syndrome: how often is the diagnosis correct and referral timely? *J Ultrasound Med.* 2012 Jun;31(6):941-5.
40. Rychik J, Tian Z, Bebbington M, Xu F, McCann M, Mann S, Wilson RD, Johnson MP: The twin-twin transfusion syndrome: spectrum of cardiovascular abnormality and development of a cardiovascular score to assess severity of disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(4):392.e1.

ENGLISH

PATHOPHYSIOLOGY OF TWIN TO TWIN TRANSFUZION SYNDROME

Šulović N.¹, Marjanović S.¹, Šulović Lj.²

¹ Department of Gynecology and Obstetrics - Faculty of Medicine, University of Pristina

² Department of Pediatrics - Faculty of Medicine, University of Pristina

SUMMARY

Twin-twin transfusion syndrome (TTTS) is a pathological condition whereby a donor fetus bleeds into the circulation of a recipient fetus through the abnormal inter-twin placental anastomoses. The donor twin becomes anemic, hypovolemic, growth restricted, and as a consequence has a reduced urinary production. Since swallowing of the fluid is not impaired, the amniotic fluid volume progres-

sively decreases. The recipient twin becomes hypervolemic. Lacking a mechanism to remove blood, the recipient twin eliminates as much fluid as possible, thus becoming hypercytemic or even hydropic in the more severe cases. The elevated urinary production from the recipient twin leads to polyhydramnios and an overdistension of the amniotic cavity, that compresses the donor and its vascular supply against the uterine wall, further decreasing perfusion to the donor fetus. The reduction in amniotic fluid on the donor side results in a close apposition of the inter-twin membrane that fixes the donor fetus to the uterus, a condition nicknamed "stuck twin".

Keywords: pregnancy, twins, zygosity, chorionicity, placental disorders, ultrasound, twin to twin transfusion syndrome, fetal cardiac disorders, associated syndromes

ENDOTELINI KAO MEDIJATORI U MODULACIJI SRČANIH PERFORMANSI

AUTORI

Smiljić S., Radović D., Nestorović V., Milanović Z., Biševac B.
Institut za fiziologiju, Medicinski fakultet Priština - Kosovska Mitrovica, Srbija

KORESPONDENT

SONJA SMILJIĆ
Institut za fiziologiju, Medicinski
fakultet Priština - Kosovska
Mitrovica, Srbija
✉ sonja.smiljic@med.pr.ac.rs

SAŽETAK

Uloge endotelina u kardiovaskularnoj fiziologiji i patofiziologiji od njegovog otkrića do danas su neosporne. U srcu endotelini su značajni za procese razvoja, rasta i remodelovanja kao i za kontrolu kontraktilnosti i ritmičnosti. Srčane endotelne ćelije u endokardu i miokardnim kapilarima predstavljaju glavni izvor endotelina, a kardiomiociti su njihova primarna meta. Endotelin-1 je jedna od najpotentnijih poznatih supstanci sa pozitivnim inotropnim efektom, stoga endotelini imaju ključnu ulogu u srčanoj endotelno-miokardnoj interakciji. Endotelini su familija peptida od 21 amino kiseline koju čine endotelin-1, endotelin-2 i endotelin-3. Ostvaruju svoje efekte aktivacijom endotelinskih receptora, ETA i ETB, koji pripadaju familiji receptora vezanih za G proteine. ETA i ETB receptori su gusto distribuirani na kardiomiocitima, ćelijama provodnog sistema srca, koronarno vaskularnim i endokardno endotelnim ćelijama. U fiziološkim uslovima mesto sinteze endotelina su endotelne ćelije ali u patofiziološkim uslovima i veliki broj neendotelinih ćelija u srcu. Endotelin-1 ima pozitivno hronotropno i inotropno dejstvo. Administracija ET-1 uzrokuje koronarnu vazokonstrikciju, dovodi do ishemije miokarda i letalne ventrikularne aritmije. U akutnom infarktu miokarda ET-1 povećava miokardnu nekrozu i aritmije ali ima povoljan efekat na oporavak srca nakon infarkta u početnoj fazi remodelovanja srca. ET-1 preokreće acidozom indukovani negativni inotropni i luzitropni efekat, bez povećanja intracelularnog kalcijuma. Endotelin može da se suprotstavi aritmogenim efektima kateholamina. Tako, male koncentracije endotelina imaju protektivni efekat na srce. Osnovne indikacije za primenu antagonista endotelina jesu srčana insuficijencija, plućna hipertenzija i rezistentna arterijska hipertenzija. Dobro i pažljivo dizajnirane kliničke studije su potrebne za verifikaciju terapeutskih potencijala novih klasa lekova u kardiovaskularnoj medicini.

Ključne reči: srčane performanse, endotelin, endotelinski receptori ET_A i ET_B

UVOD

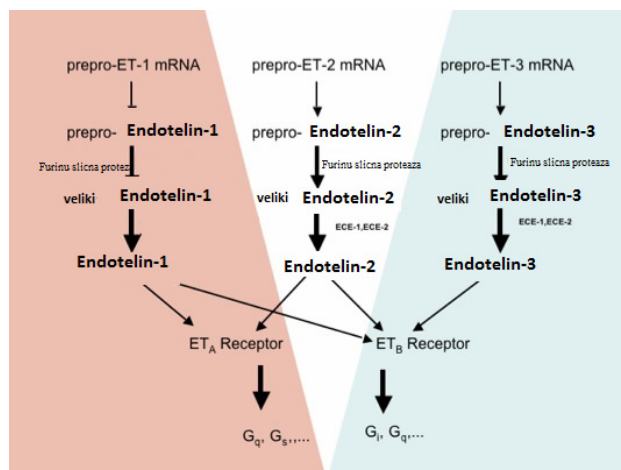
Endotelne ćelije u srcu sintetišu i oslobađaju različite auto- i parakrine medijatore koji direktno utiču na srčani rast, metabolizam, kontraktilnost i ritmičnost. Sinteza, sekrecija i aktivnost endotelinih medijatora je srodna, povezana i interaktivna. Neke od ovih supstanci moduliraju efekat drugih endotelinih supstanci na istu ciljnu ćeliju, a efekti mogu biti međusobno aditivni, sinergijski ili inhibitorni. Oni čak mogu rezultirati novim efektima, koji nisu viđeni kod samih medijatora ali su određeni sredinom u kojoj se interakcije dešavaju. U fiziološkim uslovima u odraslom srcu, srčane endotelne ćelije proizvode azot oksid (NO) putem enzimske aktivnosti konstitutivne azot oksid sintaze (NOS), endotelin (ET) nakon konverzije pre-proET do pro-ET i u ET putem endotelin konvertujućeg enzima (ECE), eikosanoide i protaciklin (PGI₂) i transformišu angiotenzin I (ANG I) u aktivni ANG II. U srcu se sintetišu i medijatori poput fibroblastičnog faktora rasta (bFGF), vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF), neuregulina i angiopoetina čiji potencijalni značaj ostaje da se odredi [1].

Uloga endotelina (ET) u kardiovaskularnoj fiziologiji i patofiziologiji od njegovog otkrića 1988. godine od strane Janagisawa-e [2] je neosporna. Endotelini u srcu

su značajni u kardiovaskularnom razvoju, rastu i remodeliranju, kao i u kontroli kontraktilnosti i ritmičnosti. Srčane endotelne ćelije u endokardu i miokardnim kapilarima, predstavljaju glavni izvor endotelina, a kardiomiociti su njihova primarna meta. Endotelini su stoga ključni igrači u kardijalnoj endotelno-miokardnoj interakciji. Endotelini utiču na srčanu funkciju na različite načine, preko vazokonstrikcije, mitogeneze, proizvodnje citokina i faktora rasta, inotropnog i hronotropnog efekta a mogu izazvati trombozu. U aterosklerozi, miokardnom infarktu, esencijalnoj hipertenziji, plućnoj hipertenziji i srčanoj insuficijenciji nivo ET-1 je povećan i u tkivu i u plazmi. U mnogim bolestima kardiovaskularnog sistema povećan je nivo ET-1 a endotelinski sistem mogao bi da predstavlja budući cilj za farmakološku terapiju.

Endotelini su familija peptida od 21 amino kiseline koju čine endotelin-1 (ET-1), endotelin-2 (ET-2) i endotelin-3 (ET-3) (Shema 1). Endotelin-1 je jedna od najpotentnijih poznatih supstanci sa pozitivnim inotropnim efektom [3]. Slično efektima NO, inotropni odgovor na ET u velikoj meri zavisi od tipa eksperimentalnog kardijalnog preparata. Najuravnoteženiji fiziološki inotropni odgovor na ET-1 u multićelijskom preparatu je posledica integrisanih regulatornih mehanizama koji uključuju različite nekardiomiocitne ćelije, poput kardijalnih en-

dotelnih ćelija. Fiziološka uloga ET u kardijalnoj kontraktilnosti srca je ipak nesigurna, zato što unapređuje miokardnu potrošnju kiseonika i time potencira inotropne efekte, dok u isto vreme izaziva smanjeno snabdevanje kiseonikom zbog snažne vazokonstrikcije koronarnih arterija.



Shema 1. Biosinteza endotelina. Komponente endotelinskog puta

Pored recipročnog odnosa raznih endotelom posredovanih auto- i parakrinih signalnih puteva, visok stepen složenosti u in vivo intaktnom srcu može se objasniti interakcijama važnih kardiomodulatornih puteva, kao što su beta adrenergički ili holinergički, kao i aktivnošću atrijalnih i moždanih natriuretskih peptida i cirkulišućih tireoidnih hormona i aldosterona [4].

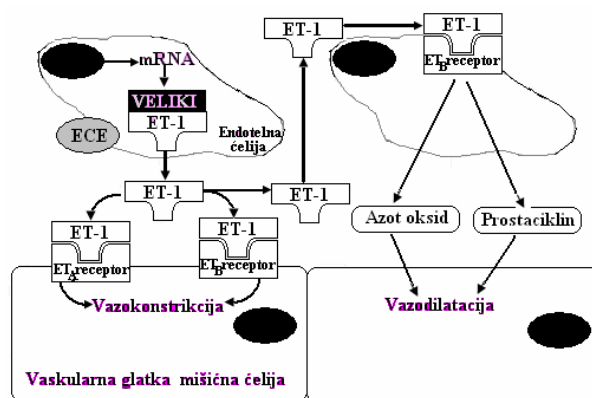
ENDOTELINSKI RECEPTORI

Postoji najmanje dva tipa endotelinskih receptora koji su označeni kao ETA i ETB. Oba pripadaju familiji receptora vezanih za G proteine. Informaciona RNK za ETA receptor postoji u velikom broju tkiva poput srca, vaskularnog glatkog mišića, pluća, bubrega, mozga. Evidentan je podatak da endokardno endotelne ćelije mogu igrati ulogu u regulaciji srčane funkcije putem oslobađanja endotelina-1 (ET-1). Distribucija ET-1 i gustina njegovih receptora, ETA i ETB, je različita u desnoj komori upoređeno sa endokardnim endotelom leve komore. Postoji razlika u distribuciji receptora na kardiomiocitima i endotelnim ćelijama endokarda ili mikrovaskularnih kapilara. Tako je relativna gustina ETA receptora slična u endokardu obe komore, dok je gustina ETB veća u levoj komori [5]. ETB receptori postoje u dva podtipa. ETB1 receptori se nalaze na endotelu i ETB2 na vaskularnom glatkom mišiću. Agonosti koji deluju na ETB1 receptore izazivaju vazodilataciju tako što stimulišu produkciju NO i PGI₂. Nasuprot tome, aktivacijom ETB2 receptora izazivaju vazokonstrikciju (Shema 2).

U srcu su gusto distribuirani ETA i ETB receptori i to na kardiomiocitima, ćelijama provodnog sistema srca, koronarno vaskularnom i endokardnom endotelu. U fiziološkim uslovima mesto sinteze endotelina su endotelne ćelije ali u patofiziološkim uslovima veliki broj neendotelnih ćelija u srcu, uključujući i kardiomiocite, može sintetisati ET-1 kao odgovor na miokardno rastezanje, stimulaciju angiotenzinom II i norepinefrinom.

U uslovima bazalne sekrecije ET-1 se ponaša na autokrin način i to direktnim vezivanjem za ETB receptore na endotelnoj površini stimulišući tako oslobađanje NO i PGI₂, češće nego promocijom direktne inotropije putem aktivacije ETA receptora na kardiomiocitima. Smatra se da da endotelin može imati ulogu potpornog regulatornog mehanizma [6]. Male koncentracije endotelina mogu imati važnu zaštitnu ulogu u odraslom srcu. Na primer, ET-1 preokreće acidozom indukovani negativan inotropan i luzitropan efekat, bez povećanja intracelularnog kalcijuma kao što se dešava kod većine pozitivnih inotropnih supstanci. Endotelini su takođe u stanju da se suprotstave aritmogenim efektima kateholamina [7].

Endotelini aktiviraju brojne signalne transdukcione procese uključujući fosfolipazu A₂, fosfolipazu C (PLC) i fosfolipazu D (PLD) i aktiviraju citozolnu protein kinazu. Receptori su povezani sa različitim G proteinima. ETA i ETB receptori su povezani sa podtipovima G proteina G_q, G₁₁, G_s and G_{i2}, sugerišući da endotelni receptori mogu stimulišati brojne efekte preko nekoliko tipova G proteina [8].



Shema 2. Mehanizam delovanja ET-1 putem aktivacije ETA i ETB receptora

ZNAČAJ ENDOTELINA U RAZVOJU SRCA

Endotelni medijatori kao što su azot oksid, endotelini, prostaglandini i angiotenzin II mogu uticati na miokardni rast, s obzirom da utiču na rast vaskularnih glatkih mišića. NO i ET su prisutni u neznatno niskim nivoima u miocitima koji su u relaksaciji ali su značajno izraženi u srčanim endotelnim ćelijama normalnog odraslog srca. Manifestacija endotelne NOS u srčanom endotelu je najveća u EE i delimična u mikrovaskularnim endotelnim ćelijama (MVE). Bilo da su endotelni ili miokardnog porekla, NO i ET teoretski mogu imati učešća u reakcijama rasta odraslog srca. Disfunkcija srčanog endotela smatra se odovornom za razvoj i progresiju srčane insuficijencije [9].

Evidentan je značaj endotelina u embrionalnom razvoju srca. U embrionu ET-1 mRNA izražena je u celokupnom endokardnom endotelu u periodu trajanja jastučaste formacije [10]. Iako su ET-1 mRNA prisutna u svim kardiomiocitima embrionskog srca pacova, distribucija je veća u blizini endokarda. ET-1/ETA signalizacija nije toliko bitna za inicijaciju jastučaste formacije ali može igrati ulogu u kasnijim fazama formiranja srca pri kraju kompletiranja procesa transformacije kao i tokom rane kompaktnosti septuma i ventrikularnog zida. Nedostatak endotelnog konvertujućeg enzima-1 (ECE -1) praćen je

ozbiljnom srčanom insuficijencijom. ECE-2 mRNA je isključivo izražena u mezenhimu endokardnog jastučeta. Najintrigantnije je da, bilo nedostatak ECE-1 ili nedostatak ECE-2 kod miševa ne dovodi do uočljivog razvojnog defekta u jastučasov formaciji. Dvostruki nedostatak oba i ECE-1 i ECE-2 kod embriona miševa pokazuju abnormalnu atrioventrikularnu formaciju uprkos značajnim tkivnim nivoima ET-1/ET-2. Ovo ukazuje da ECE-2 može učestvovati u endokardnoj sintezi ET-1 u jastučastom mezenhimu ili funkcionira tako što učestvuje u sintezi non-ET peptida koji su bitni za formiranje zalistaka [11].

Geni odgovorni za transkripciju faktora koji dovode do zadebljanja ventrikularnog zida poreklom su iz kardiomiocita, ali trenutno je nejasno da li su dodatni signali iz endokardnog endotela, vaskularnog endotela ili endotela miokardnih kapilara odgovorni u patofiziologiji hipertrofije srca. Tokom embriogeneze, na početku kompaktnosti, mRNA za ECE-1 i ET-1 izražena je u endokardnom jastučastom tkivu i u endokardnom endotelu ventrikularnih šupljina, i za njih je pokazano da doprinose kompaktnosti ventrikularnog zida. Zapaža se hipoplazija kompaktne zone ventrikularnog zida, uključujući i ozbiljne ventrikularno septalne defekte, kod mutanata embriona kojima nedostaje ET-1 a koji su tretirani antagonistom endotelina, BQ123 (ciklični pentapeptid) radi eliminacije uticaja cirkulacijskog ET (8).

Informaciona RNK za ETB receptore je prisutna u mozgu, aorti, srcu, plućima, bubrežima i nadbubrežnim žlezdama. Suprotno od ETA receptora, ETB receptor je u velikoj meri prisutan u endotelu ali i u vaskularnom glatkom mišiću (5).

ENDOTELIN I REMODELOVANJE SRCA

Uloga endotelina u remodelovanju srca manje je poznata uprkos njegovim priznatim mitogenim potencijalima. ET mRNA je distribuirana u srčanim endotelnim ćelijama ali ne i u kardiomiocitima zdravog odraslog srca. U eksperimentu na pacovima sa srčanom insuficijencijom a koji su bili hipersenzitivni na so, ET-1 mRNA izraženost bila je veća u endokardnim i endotelnim ćelijama koronarnih arterija, uključujući i one u malim intramiokardnim koronarnim arterijama [12]. Zaključak ove studije je da ET ne doprinosi hipertrofiji s obzirom da ET mRNA nije bitnije povećana u kardiomiocitima. Međutim, druga studija navodi značaj endotelina u razvoju hipertrofije srca. Pri prelasku hipertrofije leve komore u kongestivnu srčanu insuficijenciju u kojoj dolazi do znatnog povećanja miokardnog tkiva, ostvaruje se uloga miokardnog ET-1 u neprilagođenom rastu ili remodeliranju tkiva [13]. Akutni infarkt miokarda ili visok arterijski pritisak, takođe, dovode do bitnog povećanja ET-1 u kardiomiocitima što je usko povezano sa pogoršanjem srčane funkcije. Eksperimentalno je pokazano da kod hipertrofije leve komore u odgovoru na visok krvni pritisak ET-1 u kardiomiocitima može biti smanjen dok je njegova sinteza u koronarnim i vaskularnim endotelnim ćelijama očuvana [7].

UTICAJ ENDOTELINA NA KONTRAKTILNOST

Prateći zapažanja Furchgott-a i Zawadskog da vaskularni endotel kontroliše kontrakciju vaskularnih glatkih mišića, prirodno je da se zapitamo da li endokardni endotel na sličan način utiče na kontrakcije miokarda. Ovo se pokazalo da je tako [4,14,15]. Selektivno oštećenje

endokardnog endotela na izolovanom papilarnom mišiću mačke menja izgled kontrakcija [16]. Rezultat je trenutno i ireverzibilno skraćenje izometrijske kontrakcije, sa ranijim početkom relaksacije i pratećim padom u piku kontrakcije. Efekat uklanjanja EE pokazalo se, može biti redukcija odgovora kontraktilnih proteina na intracelularni Ca^{2+} [17].

ET-1 je jedan od najpotentnijih poznatih inotropnih medijatora [5,18]. Njegov inotropni efekat liči na karakterističan pozitivan inotropni odgovor indukovani medijatorima koji povećavaju afinitet kontraktilnih proteina za jone kalcijuma. Inotropni odgovor na ET-1 u velikoj meri zavisi od tipa eksperimentalnog srčanog preparata koji je uzet u obzir. Na primer, ET-1 je ~ 60 puta potentnije u pojedinačnim kardiomiocitima nego u papilarnim mišićima.

Najuravnoteženiji fiziološki inotropni odgovor na ET u multicelijskom preparatu može biti usled integrisanih regulatornih mehanizama endotelne ćelije i kardiomiocita. Fiziološka uloga ET u kardijalnom kontraktilnom radu normalnog in vivo srca jeste nesigurna zato što povećava miokardnu potrošnju kiseonika putem njegovog potentnog inotropnog uticaja dok u isto vreme dolazi do smanjenog snabdevanja kiseonikom putem njegove snažne koronarne vazokonstrikcije. Međutim, dokazano je da se ET vezuje stoikiometrički za svoje receptore. Ovakva osobina vezivanja predviđa da će se u uslovima bazalne ET sekrecije, ET ponašati na autokrini način i to direktnim vezivanjem za ETB receptor na endotelnoj površini, stimulišući tako oslobađanje NO i PGI₂ na autokrini način, pre nego direktnom promocijom miokardne inotropije putem ETA receptora na kardiomiocitima. Endotelinom indukovano oslobađanje NO može uticati na vezivanje ET-1 za receptore i izmeniti endotelinom stimulisanu mobilizaciju Ca^{2+} . Slične autokrine interakcije endotelina mogu postojati i sa PGI₂ i ANG II. McClellan i aradnici smatraju da je sinetaza i oslobađanje endotelina iz srčanih endotelne ćelije potporni kardior regulatorni mehanizam [4]. Nizak nivo ET može imati benefit na normalno srce. Na primer, ET preokreće acidozom-indukovani negativan inotropni i luzitropni efekat a da pri tom ne dolazi do povećanja intracelularnog kalcijuma, kao što se dešava kod većine medijatora sa pozitivnim inotropnim efektom (17). Endotelini su u stanju da se suprostave aritmogenim efektima kateholamina [18]. Endotelini oslobođeni tokom ishemije srca s toga mogu delovati kao lokalni auto i parakrini hormon koji direktno suprimiraju štetna dejstva kateholamina.

Endotelin-1 ima pozitivno hronotropno i inotropno dejstvo u in vivo uslovima. Intrakoronarna administracija ET-1 uzrokuje koronarnu vazokonstrikciju, što dovodi do ishemije miokarda i letalne ventrikularne aritmije. U životinje, male doze endotelina imaju pozitivan inotropni efekat in vivo, dok više doze imaju negativan inotropni efekat, i mogu da prouzrokuju miokardnu ishemiju kroz koronarnu vazokonstrikciju i veći afterload. Sistemska administracija ET-1 kod ljudi smanjuje minutni volumen srca, verovatno kroz povećanje afterloada i baroreceptorima posredovano smanjenje srčane frekvence [19].

ENDOTELINI I RITMIČNOST SRCA

Ritmičnost srca je unutrašnja osobina specijalizovanog srčanog sprovodnog tkiva i terminalnih Purkinjeovih vlakana, uključujući sve pojedinačne ćelije kardiomiocita. Poremećaj u ekscitabilnosti ili sprovodnosti

jednog od ovih direktno je uzročnika aritmija. Mreža terminalnih Purkinjeovih vlakana leži upravo ispod i u uskoj vezi sa endokardno endotelnom površinom ukazujući da njihov razvoj, rast i funkcija mogu biti direktno pod uticajem EE. Srčana insuficijencija viđena u mutanata ECE1 embriona [20] može se prema tome pripisati deficijencijom razvoju Purkinjeovog sistema koji vodi ka insuficijenciji sprovođenja sa bradikardijom i srčanim zastojem [21]. Sledeće studije su naglasile važnu ulogu srčanog endotela u supresiji aritmija. Takođe je pokazano da je izražena srčana endotelna disfunkcija preduslov za ozbiljne aritmije [22].

Uticaj endotelina poreklom iz endotela na ritmičnost srca je podjednako složena i neusaglašena u dosadašnjim rezultatima. U zdravom srcu ET-1 mRNA je prisutna isključivo u koronarnim vaskularnim i srčanim endotelnim ćelijama [5], dok je ETA/ETB receptor mRNA distribuirana u oba, endotelnim ćelijama i kardiomiocitima, kao i u nodalnim ćelijama atrioventrikularnog sprovodnog sistema [23]. Elektrofiziološke studije na izolovanim kardiomiocitima sugerišu da ET-1 ima kardioprotektivna, "membrana stabilizujuća" svojstva i da inhibiše tok hloridnih jona zavisnih od proteina kinaze A [24] čija provodljivost je izazvana kateholaminima preko beta adrenergičkih receptora. Utiče na skraćivanje trajanja akcionog potencijala i inhibiše L-tip Ca^{2+} kanala. Inhibicija ovih kanala preko ET-1 predstavlja suprotni efekat od potencijal zavisnih aritmogenih efekata kod porasta nivoa kateholamina u plazmi. Kardioprotektivni efekat ET-1 potvrđeni su ispitivanjem ET-1 kod apoptoze izazvane beta-adrenergičkim agonistima na pojedinačnim, izolovanim kardiomiocitima.

U drugim studijama ispitivani su proaritmogeni efekti ET na srce. ET može kao potentni vazokonstriktor izazvati prateće aritmije zbog koronarne vazokonstrukcije. Ventrikularne aritmije mogu biti posledica miokardne ishemije [26]. Ipak, reperfuzija i ishemija srca pacova u prisustvu ET-1 nije uzrokovalo očekivani reperfuzijom - izazvan porast inozitol 1,4,5- trifosfata (IP3). Endotelin-1 ostvaruje svoj antiaritmijski efekat inhibicijom oslobađanja IP3 tokom reperfuzije miokarda. Do sada su publikovani brojni kontradiktorni podaci o aritmogenom svojstvu ET-1 koji su pre svega zavisni od patofiziološkog mehanizma bolesti. Anti ET-1 terapiju treba uzeti u obzir sa mnogo obazrivosti.

ULOGA ENDOTELINA U PATOGENEZI BOLESTI KARDIOVASKULARNOG SISTEMA

Nivo ET-1 u plazmi je povećan u srčanoj insuficijenciji. Smatra se da je suština povećanja ET-1 u plazmi smanjena sinteza proteina plazme sa receptorima za endotelin putem kojih se transportuje, smanjeni klirens ili povećano oslobađanje ET u pulmonalnoj cirkulaciji [27]. Nivo ET-1 je povećan takođe u endokardnom endotelu u endotelu miokardnih kapilara kao i u kardiomiocitima insuficijentnog srca. U septikemiji i srčanoj insuficijenciji, endotelne ćelije i makrofagi više nego kardiomiociti, sintetizuju endotelin.

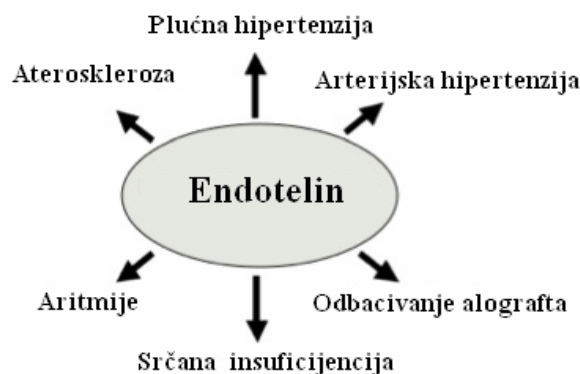
Nivo ET-1 u miokardnom intersticijumu bio je smanjen kod modela eksperimentalno izazvane srčane insuficijencije poremećajem srčanog ritma kod svinja, bez obzira na visok ukupni nivo ET-1 u srčanom tkivu. Ovo se može objasniti povećanim preuzimanjem ET-1 od strane kardiomiocita insuficijentnog srca. Ushodna regulacija ET-1 sistema, sa povećanjem mRNA za ppET-1, ECE-1 i

ETA i ETB receptore, bila je demonstrirana takođe na kardiomiocitima pacijenata sa ishemičnom ali ne i kod pacijenata sa idiopatskom dilatiranom kardiomiopatijom iako je slično povećanje nivoa endotelina u plazmi. Povećani nivo ET-1 u tkivu je verovatno posledica slabijeg klirensa pre nego povećane sinteze ET-1 u srcu.

U drugoj studiji u krajnjem stadijumu srčane insuficijencije u pacijenata sa dilatiranom kardiomiopatijom nisu utvrđene značajne razlike u ekspresiji mRNA za ppET-1, ECE-1 i ETA receptore upoređeno sa kontrolnom grupom koju su činila neinsuficijentna srca donora. Povećanje tkivne koncentracije ET-1 u poslednjoj studiji, zajedno sa nishodnom regulacijom ETB receptora mRNA, sugeriše da je to posledica smanjenja klirensa pre nego povećanje miokardne sinteze ET-1.

Aktivacija ET-1 signalnog puta može doprineti adaptaciji na početku, mada uskoro postaje maladaptivna sa činjenicom da preterana aktivacija ETA receptora na kardiomiocitima može dovesti do direktnog toksičnog efekta, neodgovarajuće hipertrofije, iscrpljenosti kontraktilnih rezervi zbog hronične inotropne stimulacije i ventrikularne aritmije. Ipak, smatra se da ET-1 pre može delovati kao protektivni faktor u blokiranju bilo beta adrenergičkih agonista ili blokadom oksidativnim stresom izazvane apoptoze u kardiomiocitima, više aktivacijom ETA receptora nego uključivanjem brojnih nishodnih signalnih puteva, poput onog u kome učestvuje kalcineurin [25]. Šta više, ET-1 je pokazuje osobinu za jedinstvenom uštedom kiseonika uz povećanje efikasnosti srčane kontraktilnosti.

Kod spontanah hipertenzivnih pacova, aktivacija endotelinskog sistema je posredovana aktivacijom inducibilnim faktorom hipoksije-1, kao odgovor na povećanu osetljivost u hroničnoj intermitentnoj hipoksiji što vodi ka komplikacijama kardiovaskularnog sistema, poput hipertenzije i ishemije. Primena bosentana, višestrukog endotelinskog blokatora, tokom dugotrajne intermitentne hipoksije, prevenira oba, smanjuje krvni pritisak i broj infarkta. Efekti bosentana sugerišu da bi primena antagonista endotelina u obstruktivnoj sleep apnea bila moguća i korisna [28].



Shema 3. Značaj endotelina u patogenezi bolesti kardiovaskularnog sistema

Bolesti koronarnih arterija su glavni uzroci morbiditeta i mortaliteta. Eksperimentalni i klinički podaci indicuju važnu ulogu endotelina-1 u različitim subkliničkim i kliničkim stadijumima. Endotelin-1 uzrokuje endotelnu disfunkciju i inflamaciju i može doprineti formiranju aterosklerotskog plaka. U akutnom infarktu miokarda ET-1 povećava miokardnu nekrozu i aritmije ali izgleda

da ima povoljan efekat na oporavak srca nakon infarkta u početnoj fazi remodelovanja srca. U hroničnoj postinfarktnoj fazi, ET-1 povećava afterload leve komore i doprinosi miokardnoj fibrozi. Lakše razumevanje ovih procesa obezbeđeno je velikim eksperimentalnim i kliničkim studijama u kojima su ispitivani različiti efekti blokade endotelinskih receptora u obolelim koronarnim arterijama i hroničnoj srčanoj insuficijenciji (Shema 3). Ali podaci koji su publikovani su često kontradiktorni i moraju biti tema naučne debate sa fokusiranjem na klinički potencijal endotelina [29].

ZAKLJUČAK

Više od 20 godina poznata je uloga endotelina kao vazokonstriktora. Međutim novija istraživanja ukazuju da je endotelin multifunkcionalni peptid sa citokinima sličnom aktivnošću i efektima na skoro sve ćelijske funkcije.

Mada su ispitivane supstance koje mogu da blokiraju receptore za endotelin, potrebno je više od 10 godina da se njihovi efekti klinički potvrde i uvedu u primenu. Osnovna indikacija za primenu jeste srčana insuficijencija jer su poznati benefiti blokade endotelinskih receptora i mogu biti deo novih oblika tretmana bolesti. Istovremeno jasna je efikasnost primene endotelinskih antagonista u plućnoj hipertenziji. Rezultati brojnih studija navode povezanost rasta ćelija i/ili inflamaciju u rezistentnoj arterijskoj hipertenziji ili glomerulosklerozi, kod imunodeficientnih bolesti poput karcinoma, bolesti vezivnog tkiva, metaboličkih poremećaja poput gojaznosti i šećerne bolesti, i sugerišu da to mogu biti nova stanja za primenu antagonista endotelina [30]. Dobro i pažljivo dizajnirane kliničke studije su potrebne za verifikaciju terapijskih potencijala novih klasa lekova u kardiovaskularnoj medicini, nefrologiji, onkologiji i drugim poljima medicine.

LITERATURA

- Brutsaert D. Cardiac Endothelial-Myocardial Signaling: Its Role in Cardiac Growth, Contractile Performance, and Rhythmicity. *Physiol Rev.* 2003; 83: 59-115.
- Jangisawa M et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature.* 1998; 332: 411-415.
- McClellan G, Weisberg A, Rose D, Winegrad S. Endothelial cell storage and release of endothelin as a cardioregulatory mechanism. *Circ Res.* 1994; 75: 85-96.
- Kim SZ, Cho KW, Kim SH. Modulation of endocardial natriuretic peptide receptors in right ventricular hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1999; 277: H2280-H2289.
- Adelino F et al. ET-1 increases distensibility of acutely loaded myocardium: a novel ETA and Na/H exchanger-mediated effect. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003. 284: H1332-H1339.
- Ono K, Tsujimoto G, Sakamoto A, Eto K, Masaki T, Ozaki Y, Satake M. Endothelin-A receptor mediates cardiac inhibition by regulating calcium and potassium currents. *Nature.* 1994; 370: 301-304.
- Morimoto T, Hasegawa Z, Kaburagi S, Kakita T, Wada H, Yanazume T, Sasayama S. Phosphorylation of GATA-4 is involved in alpha 1-adrenergic agonists-responsive transcription of the endothelin-1 gene in cardiac myocytes. *J Biol Chem.* 2000. 275: 13721-13726.
- Dhande PP, Karandikar YR. Endothelin system: area of research and therapeutics. *Asian J Pharm Biol Res.* 2012. 2 (3).
- Furchgott RF and Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980 288: 373-376.
- Yang B, Liu J. Embryonic cardiac chamber maturation: Trabeculation, conduction, and cardiomyocyte proliferation. *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics.* 2013; 156 (3)157-168.
- Yanagisawa H et al. Disruption of ECE-1 and ECE-2 reveals a role for endothelin-converting enzyme-2 in murine cardiac development. *J Clin Invest.* 2000; 105:1373-1382.
- Lariviere R et al. Increased endothelin-1 gene expression in the endothelium of coronary arteries and endocardium in the DOCA-salt hypertensive rat. *J Mol Cell Cardiol.* 1995; 27: 2123-2131.
- Iwanaga Y et al. Cardiac endothelin-1 plays a critical role in the functional deterioration of left ventricles during the transition from compensatory hypertrophy to congestive heart failure in salt-sensitive hypertensive rats. *Circulation.* 1998; 98: 2065-2073.
- Smiljić Sonja, Radović Dragica, Miletić Milanka, Nestorović Vojkan, Trjaković Goran, Savić Slađana. Uticaj modifikatora metabolizma cikličnih nukleotida na kontraktilnost desne komore srca pacova s očuvanim i uklonjenim endokardnim endotelom. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo* 2010; .138 (9-10); 584-58.
- Smiljić S. Nestorović V. Modulatorna uloga azot oksida na srčane performance. *Medicinski pregled broj 9-10/2014 (u štampi).*
- Brutsaert DL et al. Effects of damaging the endocardial surface on the mechanical performance of isolated cardiac muscle. *Circ Res.* 1988; 62: 358-366.
- Wang JX et al. Endothelin 1 enhances myofilament Ca²⁺ responsiveness in aequorin-loaded ferret myocardium. *Circ Res.* 1991; 69:582-589.
- Ono K et al. Endothelin-A receptor mediates cardiac inhibition by regulating calcium and potassium currents. *Nature.* 1994; 370:301-304.

19. Agapitov VA, Haynes GW. Role of endothelin in cardiovascular disease. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2002; 3: 1.
20. Yanagisawa H et al. Dual genetic pathways of endothelin-mediated intercellular signaling revealed by targeted disruption of endothelin converting enzyme-1 gene. *Development*. 1998; 125:825-836.
21. Nakajima Y, Nakamura H. Expression of endothelin-A receptor during endocardial cushion formation in the early chick cardiogenesis. *Biomed Res*, 1999; 20:153-160.
22. Pabla R, Curtis MJ. Effects of NO modulation on cardiac arrhythmias in the rat isolated heart. *Circ Res*. 1995; 77:984-992.
23. Molenaar P et al. Characterization and localization of endothelin receptor subtypes in the human atrioventricular conducting system and myocardium. *Circ Res*. 1993; 72:526-538.
24. James AF, Xie LH, Fujitani Y, Hayashi S, Horie M. Inhibition of the cardiac protein kinase A-dependent chloride conductance by endothelin-1. *Nature*. 1994; 370: 297-300.
25. Araki M et al. Endothelin-1 as a protective factor against beta-adrenergic agonist-induced apoptosis in cardiac myocytes. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36:1411-1418.
26. Becker R et al. Ventricular arrhythmias induced by endothelin-1 or by acute ischemia: a comparative analysis using three-dimensional mapping. *Cardiovasc Res*. 2000; 45:310-320.
27. Kjekshus H et al. Regulation of ET: pulmonary release of ET contributes to increased plasma ET levels and vasoconstriction in CHF. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000; 278: H1299-H1310.
28. Belaidi E et al. Major Role for Hypoxia Inducible Factor-1 and the Endothelin System in Promoting Myocardial Infarction and Hypertension in an Animal Model of Obstructive Sleep Apne. *Pre-Clinical Research*. 2009; 53 (15) 1309-1317.
29. Kolettis TM, Barton M, Langleben D, Matsumura Y. Endothelin in coronary artery disease and myocardial infarction. *Cardiol Rev*. 2013; 21(5):249-56.
30. Liu, T., Qin, M., Huang, C. Long-term elevated plasma endothelin-1 damages the electrophysiological characteristics to increase ventricular arrhythmia susceptibility in the Langendorff-perfused rabbit hearts. *Medical Journal of Wuhan University*. 2013; 34, (4) 477-48.

ENGLISH

ENDOTHELINS AS MEDIATORS IN THE MODULATION OF CARDIAC PERFORMANCE

Smiljić S., Radović D., Nestorović V., Milanović Z., Biševac B.

Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, University of Pristina, Kosovska Mitrovica Serbia

SUMMARY

The role of endothelin in cardiovascular physiology and pathophysiology has been undeniable ever since its discovery. Endothelins in the heart are important for the development, growth and remodeling, as well as for the control of contractility and rhythm. Cardiac endothelial cells in the endocardium and myocardial capillaries represent the main source of endothelin, and cardiomyocytes are their primary targets. Endothelin-1 is one of the most potent substances with a positive inotropic effect known to man; subsequently endothelin plays a key role in the cardiac endothelial-myocardial interaction. The endothelins are a family of 21 amino acid peptides of which there are three distinct isoforms endothelin-1, endothelin-2 and endothelin-3. Their effects are achieved by the activation of endothelin receptors, ETA and ETB, which belonging to the family of G protein-linked receptors. ETA and ETB receptors are densely distributed in cardiomyocytes, the cells of the cardiovascular system, coronary vascular and endocardial endothelial cells. Under physiological conditions, endothelin is synthesized in endothelial cells, while under pathophysiological conditions in the large number of non-endothelial cells of the heart as well. Endothelin-1 has positively inotropic and chronotropic effects. The administration of ET-1 causes coronary vasoconstriction, leads to myocardial ischemia and a lethal ventricular arrhythmia. In the acute myocardial infarction, ET-1 increases myocardial necrosis and arrhythmia but has a favorable effect on heart recovery after a myocardial infarction at an early stage of cardiac remodeling. ET-1 reverses acidosis-induced negative lusitropic and inotropic effects without the increase of intracellular calcium. Endothelin can resist the arrhythmogenic effects of catecholamines. Thus, low concentrations of endothelin have a protective effect on the heart. Primary indications for the administration of endothelin antagonists are heart failure, pulmonary hypertension and resistant arterial hypertension. Careful and well-designed clinical studies are needed to verify the therapeutic potential of new types of drugs in cardiovascular medicine.

Keywords: cardiac performance, endothelin, endothelin receptors, ETA and ETB

MIKSOFIBROLIPOSARKOM I KARAKTERISTIKE TUMORA

AUTORI

Nikolić Živanović M.¹, Grbić R.²

¹ Klinika za opekotine, plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju KC Srbije

² Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica, Srbija

SAŽETAK

Miksofibroliposarkom je miksoidni mekotkivni tumor. Za postavljanje tačne dijagnoze, potrebno je da se drzimo nekoliko kriterijuma, uglavnom patoloskih. Najvažniji je, svakako, pleomorfozom sa ćelijskom atipijom izraženom u, najmanje, 10% tkiva. Većina nastaje u površnim slojevima potkožnog tkiva ili u dermisu. Jasna razlika između low grade MFLSa i high grade MFLSa nije jasna. Međutim, rekurentni low grade miksofibroliposarkom je infiltrativan, a zna da bude vrlo agresivan. Tako metastatske tumore možemo naći u mezenterijumu, plućima, bubrezima, pleuri i kostima, i drugim udaljenim organima. Ovakva vrsta tumora vrlo je česta u donjim ekstremitetima starijih pacijenata. Prognoza i terapija varira od slučaja do slučaja. Lečenje je hirurško a ponekad podrazumeva i hemioterapiju i zračenje.

Ključne reči: recidivantni tumor, miksofibroliposarkom

UVOD

Sarkom je maligni tumor koji se razvija u vezivnom tkivu (mast, hrskavica, mišić, kosti, tetive, nervi, krvni sudovi, vlaknasto tkivo oko zglobova). Može da se razvije bilo gde u telu, ali predilekciona mesta su ekstremiteti (najčešće se razvija duboko u ekstremitetima), trbušna ili grudna duplja. Često se pogrešno dijagnostikuju. Ponekad se pogrešno zamenuju sa sportskim povredama. Kada se dijagnostikuju, često su već dosta veliki i teško se otklanjaju operacijom, a prisutni su i sekundarni depoziti. Mnoge podvrste sarkoma postanu otporne na terapiju. Postoji mnogo različitih vrsta sarkoma. Sarkomi mekog tkiva se klasifikuju histološki prema vrsti ćelija mekanog tkiva iz kojeg su nastali. Prema poretku ćelija iz kojih nastaju ovi tumori, postoji puno podela: angiosarkomi, hemangiopericitomi i alveolarni sarkomi su porekla krvnih sudova, hondrosarkomi porekla hrskavice, fibrosarkomi su porekla fibroznog tkiva, GIST je tumor porekla gastrointestinalne strome, rabdo i leiomiosarkomi su porekla glatke ili poprečnoprugaste muskulature, mezenhimomi i epitelioidni sarkomi su nepoznatog porekla, Schwanomi i neurofibrosarkomi su neurogenog porekla. Dermatofibrosarkomi su maligni spororastući tumori porekla fibroznog tkiva kao i maligni fibrozni histiocitomi koji su agresivnijeg rasta.

PRIKAZ SLUČAJA

MIKSOFIBROLIPOSARKOM

Naziv miksofibroliposarkom prvi put su koristili skandinavski naučnici da bi skrenuli pažnju na mik-

soidne i fibroblastne elemente tumora. Osnovna tumorska ćelija je porekla izmenjenog miofibroblasta. Neki istraživači smatraju ovaj tumor za miksoid varijantu malignog vlaknastog histiocitoma. Patolog pravilnom dijagnostikom ove retke tumore razlikuje od reaktivnog ili pseudosarkomatoznog tkiva.

DIJAGNOZA

Dijagnoza ovog tumora uspostavlja se biopsijom i histopatološkom analizom, imunohistološkom analizom pri kojoj se tkivo testira na određenu interakciju antigena i antitela koja je svojstvena svakom određenom tipu sarkoma mekog tkiva. To je sarkom koji se može poistovetiti sa drugim tumorima vretenastih ćelija mekih tkiva. U preciznoj dijagnostici tumora koristi se nekoliko histološki vrlo važnih parametara: miksoidna stroma mora da je najmanje 10% postojećeg tumora, ćelijska atipija i pleomorfozom moraju biti prisutni makar fokalno, prisutnost prominentnih i tankih zakrivljenih krvnih sudova u preparatu koji se posmatra, većina je prisutna u dermisu ili površnijem potkožnom tkivu, granica od slabodiferenciranog pleomorfnog high grade sarkoma je nejasna i vrlo relativna [2].

HISTOLOGIJA

Histološki, miksofibroliposarkom obuhvata spektar u rasponu od hipocelularnog miksoida niskog stepena do pleomorfnog sarkoma visokog stepena infiltracije. Diferencijalna dijagnoza obuhvata nekoliko drugih (benignih) miksoid mekotkivnih tumora, često je infiltrativan, histološki pokazuje zašiljen rep nalik na marginu i površno širenje tumora, i metastazira u razne udaljene

lokacije, uključujući pluća, pleuru, kosti, nadbubrežne žlezde, meka tkiva i mezenterijum. Veliki broj sarkoma odlikuje se specifičnim citogenetskim aberacijama, što daje ne samo uvid u njihove biološke puteve već oni služe i kao molekularni markeri u teškim dijagnozama. Citogenetski podaci o miksofibroliposarkomima su retki, sa samo nekoliko izolovanih slučajeva opisanih u literaturi. Nema specifične hromozomske aberacije otkrivene do sada. Poznavanje ovih neobičnih karakteristika je važno u proceni prisustva i obima miksofibroliposarkoma pre hirurške reekcijze.

KLINIČKI TOK

Miksofibroliposarkom obično nastaje tokom šeste decenije života, i to u potkožnom tkivu ekstremiteta (77%), trupu (12%) i glavi (3%) [3]. Sastoji se od čvorića veličine od 1,5 cm do 12 cm, obično manje od 5 cm u proseku. Kako miksofibroliposarkom raste, izbočina ispod kože a iznad mišića postaje sve veća sa tendencijom pritiska na mišiće, krvne sudove i nerve. Tada mogu da se pojave bolovi. Tumorski čvorići su razdvojeni tankim vlaknastim septama i sa sivo-belim mukoidnim izgledom i poljima nekroze i krvarenja. Tumor ponekad gubi nodularnost i postaje infiltrativan. Miksofibroliposarkom ima bezbolan tok i ponavlja se u 55% do 63% bolesnika. Stopa lokalnog recidiva, izgleda, da nije zavisna od gradusa tumora ili dubine invazije. Istorija beleži prisustvo ponovljenih lokalnih recidiva sa progresijom slabijeg histološki diferenciranog. Lezije prvog gradusa su samo lokalno agresivne dok lezije drugog i trećeg gradusa imaju metastatski potencijal i sklonost ka širenju duž fascija i vaskularnih površina, van epicentra primarnog tumora, te sklonost ka recidivanju čini većom [3]. Mali skup pacijenata je sa infaustnom prognozom, od metastatske bolesti prisutne u različitim organima. Metastatske promene su retke u većini miksofibroliposarkoma niskog gradusa. Češće su u više rangiranim velikim tumorima, tumorima većim od 10 cm i duboko ukorenjenim [4]. Kako se niskogradusni miksofibroliposarkom ponavlja i napreduje u viši gradus tako se i stopa udaljenih metastaza kreće i do 23%.

FAKTORI RIZIKA

Postoje određeni rizični faktori koji utiču na obolevanje od sarkoma mekih tkiva koji uključuju određene nasledne poremećaje kao što su: retinoblastom, neurofibromatoza tip 1, tuberozna skleroza, familijarna adenomatозна polipoza, Li-Fraumeni sindrom, Wernerov sindrom, sindrom nevusa bazalnih ćelija. Ostali rizični faktori koji mogu biti povezani sa nastankom sarkoma mekih tkiva pa i miksofibroliposarkoma su: izloženost iradijaciji, hronični limfedem, te u retkim slučajevima izloženost hemikalijama [5].

PROGNOZA

Faktori koji utiču na lošiju prognozu povezani su sa starošću pacijenta, veličinom tumora, visokim gradusom i mitotskom aktivnošću tumora [6].

Na prikazanim fotografijama je slučaj šezdesetpetogodišnje pacijentkinje koja je hospitalizovana radi operativnog uklanjanja potkožnog tumefakta u predelu desne lateralne strane grudnog koša, veličine oko 3 cm, palpatorno bolno neosetljivog i mekanog. Pri ekstirpaciji lipoma na 10 cm medijalno od promene ekploracijom uočena dva tumefakta u bloku i jedan

manji u potkožnom tkivu, koji su uklonjeni i takođe poslani na histopatološku verifikaciju.

Slika 1. Uočene tumorske promene u potkožnom tkivu



Histopatološki rezultat za izvadenu prvu promenu govori u prilog lipoma, a ekstirpirane ostale 3 promene u bloku govore u prilog low grade miksofibroliposarkoma.

Slika 2. Radikalna ekstirpacija uključujući i deo m. latissimusa dorsi i serratusa.



Slika 3. Ekstirpirane promene pre slanja na HP verifikaciju



Pacijentkinja poslata na konzilijarni pregled konzilijuma za sarkome u Ortopedsku bolnicu na Banjici sa kompletnim histopatološkim izveštajem i prpratnom dokumentacijom koja uključuje laboratorijske analize, NMR, rentgen snimak grudnog koša, otpusnu listu. Konzilijarno je odlučeno da se pacijentkinja podvrgne hemioterapiji, što je i učinjeno. Dolazi na redovne kontrole na svaka dva meseca. Ultrazvučni snimak bez znakova recidiva. Svi laboratorijski nalazi, uključujući i nalaz krvne slike i biohemijske analize, u fiziološkim su granicama. Dve godine nakon operativnog zahvata bolesnica je dobrog opšteg stanja i bez znakova recidiva.

LEČENJE MIKSOFIBROLIPOSARKOMA

Lečenje ovog tumora se bazira na širokoj ekciziji samog tumora do u makroskopski zdravo tkivo a potom redovno praćenje. Kod reekcizije, u zavisnosti od gradusa tumora, razmišlja se o eventualnoj dodatnoj

terapiji zračenjem ili hemioterapiji. U obzir se uzima zdravstveno stanje pacijenta, gradus tumora sa mogućnošću prisutnih udaljenih metastaza [7].

ZAKLJUČAK

Miksofibroliposarkomi su tumori koji zaslužuju pažnju. Njihova sklonost ka recidiviranju, a ukoliko je u pitanju veći gradus, i metastaziranju u udaljene organske sisteme, čini njihovo lečenje složenim. Ekcizija širokih margina uz hp verifikaciju je neminovna. Dodatno lečenje u zavisnosti od gradusa, operabilnosti i stanja pacijenta, o čemu se konzilijarno odlučuje, podrazumeva reekciziju, citostatsku terapiju i eventualno zračenje. Redovne kontrole uz EHO snimak i ponovljene osnovne analize krvi i biohemijskih parametara su na dva meseca.

LITERATURA

1. Brendan Waters, David M. Panicek, Robert A. Lefkowitz, Cristina R. Antonescu, John H. Healey, Edward A. Athanasian and Murray F. Brennan, Low-Grade Myxofibrosarcoma: CT and MRI Patterns in Recurrent Disease, February 2007, Volume 188, Number 2
2. Robert V Rouse MD rouse@stanford.edu, Department of Pathology, Stanford University School of Medicine
3. Mansoor A, White CR Jr. Myxofibrosarcoma presenting in the skin: clinicopathological features and differential diagnosis with cutaneous myxoid neoplasms. *Am J Dermatopathol* 2003; 25:281-286 [Medline]
4. Tateishi U, Hasegawa T, Onaya H, Satake M, Arai Y, Moriyama N. Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma: MR appearance and pathologic correlation. *AJR* 2005; 184:1749-1753 [Medline]
5. Fujimura T, Okuyama R, Terui T, Okuno K, Masu A, Masu T, Chiba S, Kunii T, Tagami H, Aiba S. Myxofibrosarcoma (myxoid malignant fibrous histiocytoma) showing cutaneous presentation: report of two cases, *J Cutan Pathol*. 2005 Aug;32(7):512-5.
6. Wada T, Hasegawa T, Nagoya S, Kawaguchi S, Kaya M, Ishii S. Myxofibrosarcoma with an infiltrative growth pattern: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 2000 Oct;30(10):458-62
7. Willems SM, Debiec-Rychter M, Suzhai K, Hogendoorn PC, Sciort R.: Local recurrence of myxofibrosarcoma is associated with increase in tumour grade and cytogenetic aberrations, suggesting a multistep tumour progression model, *Mod Pathol*. 2006 Mar;19(3):407-16.

ENGLISH

MYXOFIBROLIPOSARCOMA AND TUMOR' S CHARACTERISTICS

Nikolić Živanović M.¹, Grbić R.²

¹ Clinic for Burns, Plastic and Reconstructive Surgery, Clinical Center of Serbia

² Medical faculty University of Pristina

SUMMARY

Myxofibroliposarcoma is myxoid tumor of soft tissue. To make a right diagnose we have to follow up a few criteria, pathological ones. Most important is a pleomorphism with cytologic atipia at least 10%. They arise most in superficial subcutaneous tissue or in dermis. The exact difference between low grade MFLSa and high grade MFLSa is not distinct. However, the recurrent low grade myxofibroliposarcoma is infiltrative and knows to be aggressive. So, we can find metastatic nodes in mesenteria, lungs, kidneys, pleura and bones and other distant organs. This kind of tumor is very often in lower extremities of elderly patients. Prognosis is different from case to case. Treatment is surgical, sometimes includes chemotherapy and radiation.

Keywords: recidivant tumor, myxofibroliposarcoma, low grade soft tissue sarcoma

MALIGNANT OTITIS EXTERNA - VARIABILITY OF CLINICAL COURSE AND DIFFICULTIES OF DIAGNOSTICS

AUTHORS

Janićijević M.
Faculty of Medicine, Pristina - Department of Otorhinolaryngology

SUMMARY

This paper shows the case of a 70-year-old diabetic patient who was admitted to the ORL and MFS clinic as an emergency case with the right ear otalgia, in the right mastoid extension, facialis paralysis and the right ear suppuration all of which lasted for a month before the hospitalization. On admission, the initial diagnostics stated canal skin edema of the external hearing canal which made the eardrum impossible to visualize. Granulations at the bottom of the canal were visible. During the admission, the patient was submitted to conservative and surgical treatments which confirmed that it was the case of malignant otitis externa.

Keywords: facialis paralysis, suppuration, otalgia, granulations, diabetes mellitus

INTRODUCTION

Malignant otitis externa (MOE) is a necrotizing infection of external hearing canal (ehc) with propagation toward deeper soft structures or bone structures where it can cause osteomyelitis of temporal bone in immunocompromised patients and patients with severe chronic diseases. Chendler published the first series of patients with progressive osteomyelitis of temporal bone and named it malignant otitis externa [1]. In 1982. Doroghazi and assoc. gave the first systematic review of symptoms and signs characteristic for this disease (persistent otorrhea, strong headache, facialis paralysis, partial deafness, trismus, the presence of granulations at the bottom of the canal). Prior to era of antibiotics MOE was the disease with about 50% of mortality [1]. Epidemiological diabetes mellitus is one of the main affiliated factors important for the development of this disease. According to the study of Matthew and assoc. from 2007, 65% of patients out of 46 cases of MOE had diabetes mellitus [9]. Microbiologically, the most frequent cause of MOE is *Pseudomonas aeruginosa* in 95% of cases. Other causes are: *Staphylococcus aureus* [3], *Staphylococcus Epidermidis* [4], *Proteus mirabilis* [5], *Klebsiella oxytoca* [6], *Aspergillus fumigatus*, *A. niger*, *Candida parapsilosis*. According to Hobson and associates' study from 2014, there are two types of MOE: type 1 - caused by *Pseudomonas* and type 2 - caused by other microorganisms [2].

The aim of this paper is to indicate the difficulties of diagnosing this disease precisely because of its malignant course, different causes, variable clinical course and distinct tendency to different severe complications.

CASE REPORT

A 70-year-old patient was admitted to the ORL and MFS clinic as an emergency case of facialis paralysis of the right side followed by pain and right ear suppuration. The symptoms began a month before the admission. The patient was treated with the conservative therapy that showed no improvement. He's had diabetes mellitus for 20 years on insulin therapy. By clinical ORL exam and otomicroscopy on admission the skin edema of ehc and granulations at the bottom of the right canal were stated. The access into the eardrum was impossible because of extremely expressed edema of ehc. The mastoid area was palpably painfully sensitive with tumefaction behind the mandibula angle which was vaguely bordered. The facialis paralysis on the right side is of peripheral type. Sensorineural hearing loss on both sides up to 80db of high frequency was stated with tone audiometry. The right ear swab was taken and it showed the presence of *Candida* spp. The laboratory mediators of inflammation were within the limit of reference range. Glucose was 7.5; Urea 1.0; Creatinine 106. MRI of endocranium was also done: in mastoid cells and the external hearing canal on the right side there was a pathological content of heterogeneous presence with no post contrast enhancement. Ehc on the right side is very narrow, to the crack diameter. The lesion is in contact with the front and lateral wall of sigmoid sinus with no signs of its infiltration, it compresses ehc lumen and makes it narrow (Pictures 1, 2).

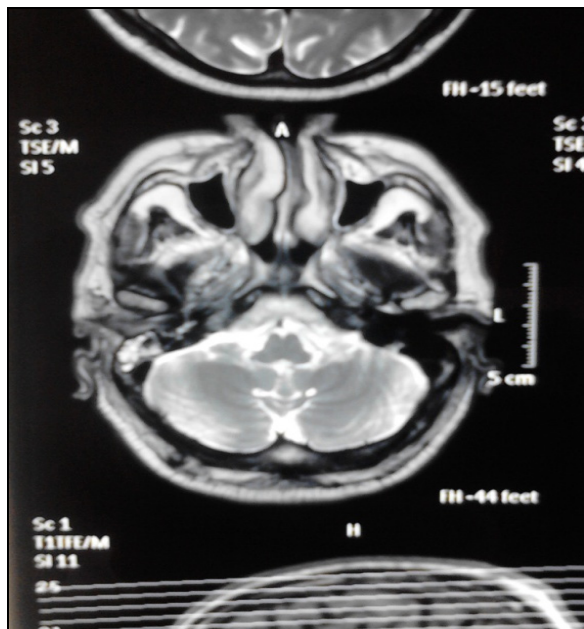
The patient was also submitted to MDCT of temporal bone that showed pathological content in the right mastoid but the structures in the middle ear were conserved (pictures 3, 4). According to all the test results as well as the clinical picture that showed regular

KORESPONDENT

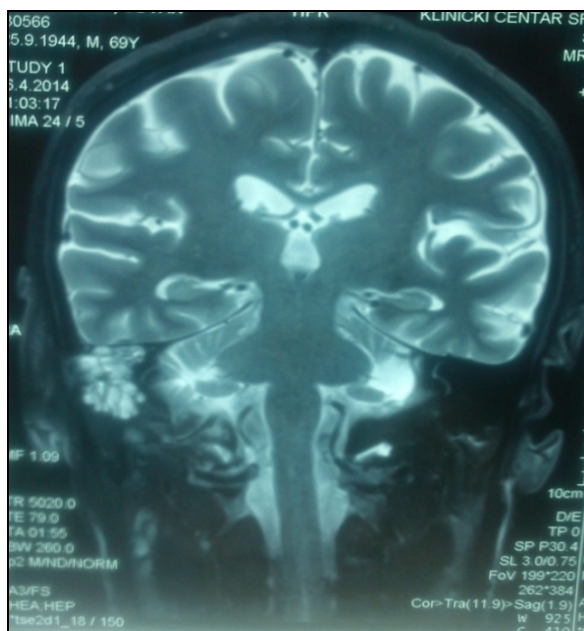
MILOŠ JANIĆIJEVIĆ
Faculty of Medicine, Pristina -
Department of Otorhinolaryngology
✉ milosjanicijevic@yahoo.com

otitis externa, facialis paralysis, mastoiditis and malignant otitis externa it was decided that the patient should be submitted to surgical treatment with goal of removing pathological process from the right ehc, mastoid and cavum.

Picture 1. MRI of endocranium - pathological content in the right mastoid is visible as well as the very narrow right ehc lumen



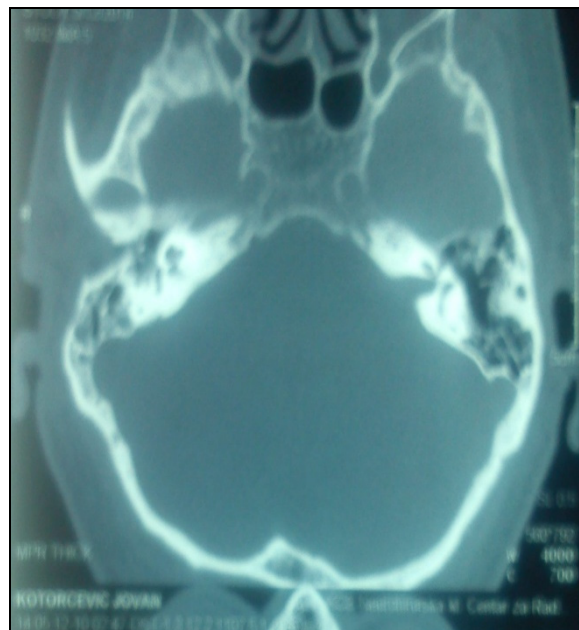
Picture 2. MRI of endocranium-shows the progress in the right mastoid extension



The patients were submitted to: Excisio cutis MAE lat. dex, Aticotomia posterior lat. dex et Mastoidectomia lat. dex. The intraoperative test result showed that the skin of ehc was extremely hypertrophic, fattened and of granulomatous complexion. Two preparations of excidium skin of ehc were sent to PH analysis (they both show the case of perivascular, acutely chronic

inflammation). The last atticotomy and mastoidectomy were done and they showed that the mastoid bone was pneumatized, antrum was developed, no granulation was formed, but the bone barriers showed signs of inflammation. Part of mucosal barrier of the bone was sent to the PH analysis (PH analysis showed multiple fragments of little cellular connective tissue with signs of simple chronic inflammation and fragments of partially necrotic calcificated bone).

Pictures 3 and 4: MSCT of temporal bones - shows reduced pneumatization of the right mastoid with the preserved structures in cavum



During the admittion the patient was treated with the conservative therapy as well that lasted for 2 weeks (with Lincosamides and Cephalosporins). It was pathologically confirmed that the ehc infection caused mastoiditis and facialis paralysis and therefore disguised the initial disease. Owing to the clinical and otoscopic

test results improvement the patient was released from clinic with the recommendation to start a physical treatment in the center for facial nerve rehabilitation. At the check-up, the results were much better.

DISCUSSION

Ever since their first publications (Meltzer and Kelman 1959.) it was clear that MOE was a disease with quite variable clinical course that gives a different clinical picture so it is difficult to suspect it at the beginning. In 1986. Clinton and assoc. described a case of a patient with retrobulbar neuritis who had been treated for malignant otitis for over a year. Most of the authors assert that at the beginning this disease is hard to differentiate from otitis extrterna. However, if there is resistency to the applied therapy the propagation of infection on the surrounding structures is enough to throw suspicion on MOE. Abscesses or granulations at the bottom of ehc are pathognomonic sign of this disease. CT and MRI should facilitate in great degree the diagnostics, that was the case here, first of all because of the findings in mastoid and extremely diminished lumen of ehc. Technetium 99 scan is a method that diagnoses MOE 100%. Technetium 99 is radioisotop with the affinity to precipitate in the areas with intensive osteoclast and osteblastic activity, places with infection, trauma and neoplasm [11]. Scanning with gallium 67 is also used. It precipitates in macrophages, reticuloendotelial system cells, granulocytes and bacteria [12]. There are no standardized imaging criteria that could with certainty confirm that it's the case of MOE. One of characteristic signs is presence of erosions on bones that are attaced by the process, but the precaution is needed at the estimation because of the differential diagnosis compared to malignity [7, 8].

Microbiological result is of great significance in diagnosing MOE. As already stated, in about 95% of cases what causes it is Pseudomonas aeruginosa. Microbiological result is also important because of the possibility of MOE caused by different strains as well as the great deal of resistency. In the study from 2014. (Hobson and assoc.), it was proved that MOE caused by

methicillin resistant Staphylococcus aureus was treated approximately 2.4 weeks longer than MOE caused by Pseudomonas aeruginos [2]. Bergholz and assoc. in their study proved that 33% of MOE caused by Pseudomonas bacretia showed high resistency on Ciprofloxacin [10].

Table 1. The role of Tc99, Ga67 and CT in diagnosing MOE and malignity

Disease	Ga67	Tc99	CT
Otitis externa	+	-	-
MOE	+	+	(+/-)
Skull base osteomyelitis	+	+	+
Recurrent MOE	(-) After Th Then (+)	+	+
Malignity	-	-	+

Standard laboratory tests include sedimentation rate of erythrocytes, CRP, leukocyte formula, fibrinogen, hematocrit and glucose but all unspecified so these tests have to match the complete diagnostic picture in order for MOE to be adequately diagnosed and treated [9].

Paresis and paralysis of cranial nerves are usually indicators of the advanced disease so diagnosing at this stage does not help much with prevention of appearing of permanent sequels and severe deformities and possibly lethal outcome. Cranial nerve defects appear in 40% of patients, mostly paralysis of facial nerve. Facialis paralysis is exactly what gives the bad prognosis of the disease as well as the longer recovery period. The bad prognosis factor includes infection with Aspergillus, MRI result of affection in the middle cranial fossa or foramen magnum [14].

CONCLUSION

This case was presented because it is very interesting and its pathology is rare. The clinical picture resembled to some other disease for a long time and only the complete diagnostics and surgical therapy confirmed that it was the case of MOE with complications in mastoid and facial nerve lesia. The great problem is the fact that there are yet no standard diagnostic criteria for MOE, but they vary from one author to another. What we

Table 2. Diagnostical criteria of MOE according to the data from bibliography

Year	Author	Age	Diabetes	Immunosuppression	Otalgia	Otorrhea	Otitis externa	Inflammation factors	Resist.therapies	Granulations	Paraliza.kr.nerva	Gr.neg.bakter	Pseudomonas	Tc Scintigraf.	Ga Scintigraf.	MSCT	SE	Histologija	Number of criteria
1989	Sade																		4
1990	Levy																		4
2002	Berenholz																		3
2003	Karantanas																		4
2007	Mani																		3
2008	Joshua																		6
2008	Sudhoff																		3
2010	Ali																		4
2010	Chen																		4

■ Main criteria ■ Secondary criteria

should be especially focused on in the future is the control of affiliated factors like diabetes mellitus and different conditions that cause immunodeficiency.

REFERENCES

1. Chandler JR. Malignant otitis externa, *Laryngoscope* 1968;78:1257-92
2. Hobson CE, Moy JD, Byers KE, Raz Y, Hirsch BE, McCall AA. Malignant otitis externa: Evolving Pathogens and implications for Diagnosis and treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014 Mar 26
3. Bayardelle P, Jolivet-Granger M, Larochelle D. Staphylococcal malignant external otitis. *Can Med Assoc J* 1982;126:155-6
4. Barow HN, Levenson MJ. Necrotizing malignant external otitis caused by *Staphylococcus epidermidis*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;118:94-6
5. Coser PL, Stamm AE, Labo RC et al. Malignant external otitis in infants. *Laryngoscope* 1980; 90:312-6
6. Garcia Rodriguez JA, Mantes Martinez I, Gomez Gonzalez JL, et al. A case of malignant external otitis involving *Klebsiella oxytoca*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:75-7
7. Mayers BR, Mendelson MH, Parisier SC, et al. Malignant external otitis comparison of monotherapy vs combination therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987;113:974-8
8. Grandis JR, Curtin HD, Yu VL. Necrotizing (malignant) external otitis: prospective comparison of CT and MR imaging in diagnosis and follow-up. *Radiology* 1995;196:499-504
9. Franco-Vidal V, Blanchet H, Bebear C, et al. Necrotizing external otitis: a repeat of 46 cases. *Otol Neurotol* 2007;28:771-3
10. Berholz L, Katzenell U, Harell M. Evolving resistant *Pseudomonas* to ciprofloxacin in malignant external otitis. *Laryngoscope* 2002;112:1616-22
11. Strashun AM, Nejatheid M, Goldsmith SJ. Malignant external otitis: early scintigraphic detection. *Radiology* 1984;150:541-5
12. Stokkel MP, Boot CN, Von Eck-Smit BL. SPECT gallium scintigraphy in malignant external otitis: initial staging and follow-up. Case reports. *Laryngoscope* 1996;106:338-40
13. Mathew J, Carfrae, Bradley W, Kesser. Malignant Otitis externa. *Otolaryngol Clin N Am* 2008;41: 541-42
14. Kwon BJ, Han MH, Oh SH, et al. MRI findings and spreading patterns of necrotizing external otitis: is a poor outcome predictable? *Clin Radiol* 2006; 61:495-504

SRPSKI

TEŠKOĆE U DIJAGNOSTICI MALIGNOG OTITISA EKSTERNE

Janićijević M.

Medicinski fakultet Priština - Katedra za Otorinolaringologiju

SAŽETAK

U radu je prikazan slučaj pacijenta starosti 70. godina dijabetičara, koji je primljen u Kliniku za ORL i MFH kao hitan slučaj zbog jake otalgije u desnom uvu, desnom mastoidnom nastavku, paralize facijalisa kao i supuracije iz desnog uva koji su trajali mesec dana pre hospitalizacije. Inicijalnom dijagnostikom na prijemu konstatovan je edem kože spoljašnjeg slušnog kanala, zbog kojeg je bilo onemogućeno vizuelizovati bubnu opnu. Vidljive su bile granulacije na podu ssh. U toku hospitalizacije pacijent je bio podvrgnut konzervativnom i hirurškom lečenju gde je i potvrđeno da se radi o Malignom Otitis Eksterni.

Ključne reči: paraliza facijalisa, supuracija, otalgija, granulacije, dijabetes melitus.

ANTIMICROBIAL ACTIVITY AND HPLC ANALYSIS OF *DAPHNE BLAGAYANA* L. (THYMELAECEAE) EXTRACTS

AUTHORS

Sovrlić M.¹, Vasiljević P.², Jušković M.², Mašković P.³, Manojlović N.¹

¹ Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

² Faculty of Agriculture, University of Kragujevac, Čačak, Serbia

³ Faculty of Science, University of Niš, Niš, Serbia

KORESPONDENT

MIROSLAV SOVRLIĆ

Faculty of Medical Sciences,
University of Kragujevac,
Kragujevac, Serbia

✉ sofke-ph@hotmail.com

SUMMARY

The aim of this study was to investigate the antimicrobial activity and HPLC analysis of the methanol and chloroform extracts of leaves and twigs of endemic species *Daphne blagayana* collected from the area of Suva Mountain, Serbia. The antimicrobial activity, expressed as the values of MIC, were investigated on the 6 standardized bacterial strains and two strains of fungi. Amracin and ketoconazole are used as standard antibiotics. MIC values of the tested extracts were ranged from 15.62 to 125 µg/ml. The strongest effect of the extracts exhibited against *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* and *Proteus mirabilis*. Results of the HPLC analysis showed the presence of a variety of secondary metabolites, one of which is 7,8-dihydroxycoumarin (daphnetin), which was identified in all the extracts tested. Daphnetin, as biologically active substance, is most responsible for the antimicrobial activity of the tested extracts, but its role can not exclude the influence of other secondary metabolites (phenols and flavonoids) present in the extracts, which may have a synergistic effect.

Keywords: *Daphne blagayana*, HPLC, dafnetin, antimicrobial activity.

INTRODUCTION

Daphne blagayana (traditional names: sling, oputnik, jeremicak) was first described by Slovenian botanist Henrik Freyer 1837 [1]. It belongs to the family Thymeleaceae. It is an evergreen perennial prostrate shrub, yellowish fragrant flowers, up to 30 cm [2]. It occurs as Balkan endemic species with habitats in the western parts of Serbia, northern Montenegro, Bosnia and Herzegovina, and can be found in Slovenia, Romania, Bulgaria, Macedonia, Albania and Italy [3,4,5]. Plant species of the genus *Daphne* are widely used in folk medicine to treat various forms of cancer, skin diseases, rheumatism and toothache [6,7]. Various compounds isolated from these plants show antileucemic and anti-tumor activities [8,9,10]. Recent studies have also shown that isolated molecules from *Daphne* species exhibit anti-inflammatory and antinociceptive effect by reducing the levels of cytokines that are directly involved in the inflammatory process, which indicates their effectiveness and use in the treatment of inflammatory diseases [11]. Previous studies have showed the presence of various secondary metabolites in *Daphne* species including lignans, lignins, flavonoids, coumarins and terpenoids [12,13,14]. Keeping in mind that secondary metabolites detected in these plant species possess pronounced biological activity, they are of a great importance for further investigation of the unexplored *Daphne* species. These species are a good source for the isolation of pure and natural substances that can potentially be used in

the treatment of various diseases. The results of our previous studies have shown that the leaves and twigs of *Daphne blagayana* have a high content of phenols and flavonoids and potential antioxidant activity [15].

STUDY OBJECTIVE

The aim of this work was to investigate the antimicrobial activity of the chloroform and methanol extracts of twigs and leaves of the species *Daphne blagayana* and the identification of secondary metabolite daphnetin by HPLC method.

MATERIAL AND METHODS

Plant material

The twigs and leaves of the plant *Daphne blagayana* were collected on Suva Planina in May 2011. Determination of the plant was carried out at the Department of Biology and Ecology, Faculty of Sciences, University of Nis, and the samples were deposited under number 5497.

The strains of microorganisms

Antimicrobial activity of the extracts of *Daphne blagayana* was investigated in 6 standard bacterial strains: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, ATCC 13883 *Kleb-*

siella pneumoniae, *Escherichia coli* ATCC 25922, ATCC 13315 *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis* ATCC 14153 and *Bacillus subtilis* ATCC 6633 and two strains of the fungus *Candida albicans* ATCC 10231 and *Aspergillus niger* ATCC 16404. The fungi cultivation was carried out on potato-glucose agar for 7 days at 20 °C under alternating light and dark conditions. After 7 days, recultivation of a new potato-glucose agar was carried out during the next 7 days. Bacteria were cultured on agar for 7 days at room temperature of 25°C under alternating light and dark conditions. The recultivation of bacterial strains was carried out on a new agar substrate for 5 days. The process of cultivation was performed four times until it obtained pure cultures. Identification of the test organisms was performed in the Department of Microbiology, Institute Torlak, Belgrade, Serbia.

Preparation of plant extracts

The air-dried leaves and twigs of *Daphne blagayana* (60g) were crushed to a powder (2-6mm), using a mill, and then separately extracted (4 hours) with the chloroform and methanol (500mL) using Soxhlet apparatus. The liquid extracts are filtered through filter paper (Whatman, No. 1). Evaporation of the solvent used for the extraction was carried out under reduced pressure using a rotary evaporator. Dry extracts (7.8g chloroform and methanol 8.3g), which were used for further investigations, were kept in dark bottles.

Microdilution method

The minimum inhibitory concentration (MIC) of these extracts was determined by microdilution method using microtiter plates with 96 cavities [16]. The testing was carried out according to the bacteria in a Müller-Hinton broth as a medium, and as a medium for testing the activity of yeast used according to the Sabouraud dextrose broth. In the first row of the microtiter plate is pipetted, 100 µL of solution extracts dissolved in methanol (200 µL/mL) and cirsimarin (dissolved in 10% DMSO, 2 mg/mL). In the remaining wells plates was added 50 mL in Muller Hinton or Sabouraud-dextrose broth (supplemented with Tween 80 to a final concentration of 0.5% (v/v) for the analysis of extracts). A volume of 50 mL from the first row dents pipetted into the second row for each microtiter line, and then 50 mL of dilution scalar transferred from the second to twelfth rows of depressions. To each well is added per 10mL of the indicator (resazurin solution was prepared by dissolving 270 mg of a tablet in 40 mL of sterile distilled water) and 30 mL of a nutrient broth. Finally, each well was added 10 mL of the bacterial suspension (10⁶ CFU/mL) or fungal spore suspension (3×10⁴ CFU/mL). The plates were then wrapped in foil to prevent dehydration and incubated for 24 hours at a temperature of 37 °C for bacteria and 48 hours at a temperature of 28 °C for 48 hours for fungi. All experiments were performed in three replicates. Changing colors in the recesses monitored visually. MIC values were determined using resazurin as an indicator. Resazurin is used as an oxidation-reduction indicator and it changes color to resorufin by reducing oxidoreductase within viable cells. Any change color from purple to pink or bleaching was recorded as a positive change. The lowest concentration at which color changes occurred was

taken as the MIC value. MIC values shown are mean values of three measurements.

Standard substance

As a positive control for inhibiting the growth of bacteria was used amracin antibiotic, and as a control for testing the antifungal activity is used ketoconazole.

High performance liquid chromatography (HPLC) analysis

High performance liquid chromatography analysis (High Performance Liquid Chromatography) with UV detection was performed for the analysis of the compounds in the tested extracts. Analyses were performed on an Agilent 1200 Series appliance with a C18 column (C18; 25cm 4.6mm, 10m) and UV spectrophotometric detector [16]. The separations were carried out using a solvent system of acetonitrile-water-phosphoric acid (90:10:0.1, v/v/v). Acetonitrile was HPLC grade and obtained from Merck (Darmstadt, Germany). Phosphoric acid is the reagent of analytical grade. Deionized water used in the experiment was obtained from Milli-Q® by the Water Purification System (Milford, MA, USA). The column is injected with 10ml of the sample solution at a flow rate 1.0mL/min. Daphnetin (7,8-dihydroxycoumarin) was identified by comparison of retention time and the UV spectrum (200-400nm) with the standard.

Statistical analysis

Student t-test was used for comparison the antimicrobial activity of *D. blagayana* with the literature data of antimicrobial analysis of *D. cneorum* species [19].

RESULTS

Antimicrobial activity

The antibacterial activity of the methanol and chloroform extracts of the twigs and leaves of *Daphne blagayana*, expressed as minimum inhibitory concentration (MIC), was in the range of 15.62 to 125 µg/mL (Graphs 1 and 2). The lowest MIC value was observed in the case of the methanol extract of twigs and the chloroform extracts of leaves against *K. pneumoniae*, *S. aureus* and *P. mirabilis* (15.62µg/mL). The lowest activity (MIC=125µg/mL) showed the chloroform extract of the twigs against *P. vulgaris*, the methanol extract of twigs against *B. subtilis* and the chloroform extract of leaves against *P. vulgaris*, as well as the methanol extract of leaves against *S. aureus*. In the case of antifungal activity of the methanol and chloroform extracts of twigs and leaves of *Daphne blagayana*, MIC values were ranged from 15.62 to 125µg/mL. The best activity was expressed by the methanol extract of twigs (MIC=15.62µg/mL) and the methanol extracts of leaves (MIC=31.25µg/mL) against *A. niger*. The lowest activity (MIC=125µg/mL) was observed in the case of the methanol extract of twigs against *C. albicans*, the chloroform extract twigs against *A. niger* and the methanol extract of leaves against *C. albicans*.

Chart 1. Antimicrobial activity (MIC; µg/mL) of the chloroform and methanol extract of twigs of *D. blagayana*

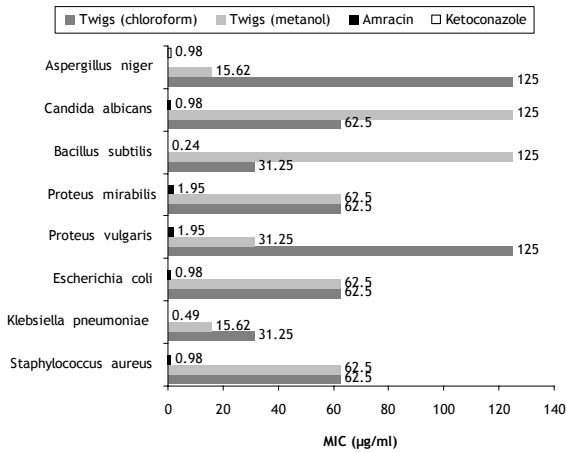
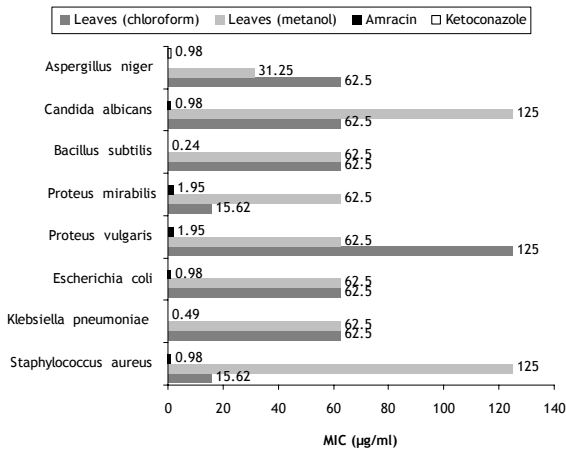
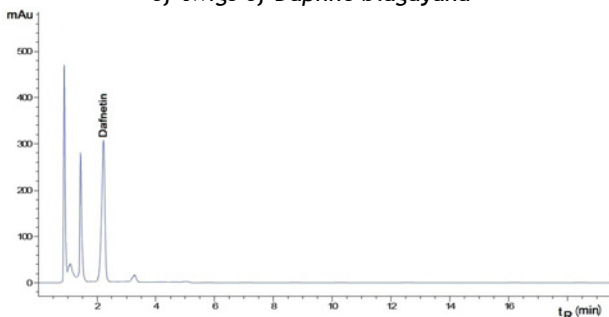


Chart 2. Antimicrobial activity (MIC; µg/mL) of the chloroform and methanol extract of leaves of *D. blagayana*



HPLC analysis of the extracts of *Daphne blagayana*

Figure 1. HPLC chromatogram of the chloroform extracts of twigs of *Daphne blagayana*



Figures 1-4 are shown the HPLC chromatograms of the methanol and chloroform extracts of leaves and twigs of the species *Daphne blagayana*. Results of the HPLC analysis of these extracts showed the presence of several different metabolites, among which there is also coumarine derivative daphnetin ($t_R=2.192$). The identification of daphnetin was performed by compared the re-

tention time and UV spectrum of standard daphnetin (Figure 5), with a retention times and UV spectra of constituents extracts. From the HPLC chromatograms of the tested extracts, it can be seen that for daphnetin occurring signals of greater intensity for the chloroform extract than the methanol extract. In addition, daphnetin in the extracts reveals the presence of other metabolites, which occur mainly at lower values of retention time. Analysis of their UV spectra can assume that these compounds belong to the group of coumarines and flavonoids.

Figure 2. HPLC chromatogram of the methanol extract of twigs of *Daphne blagayana*

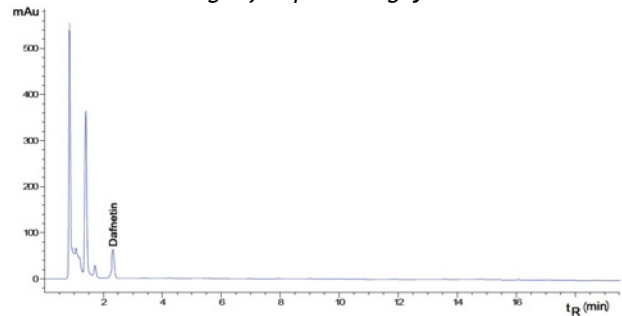


Figure 3. HPLC chromatogram of the chloroform extracts of leaves of *Daphne blagayana*

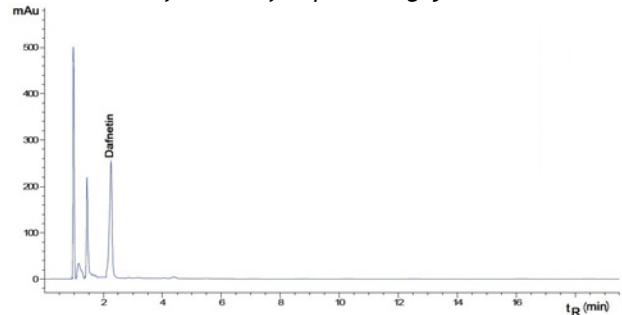


Figure 4. HPLC chromatogram of the methanol extract of leaves of *Daphne blagayana*

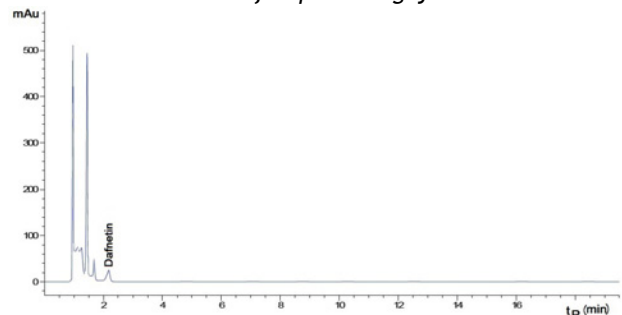


Figure 5. HPLC chromatogram and UV spectrum daphnetin

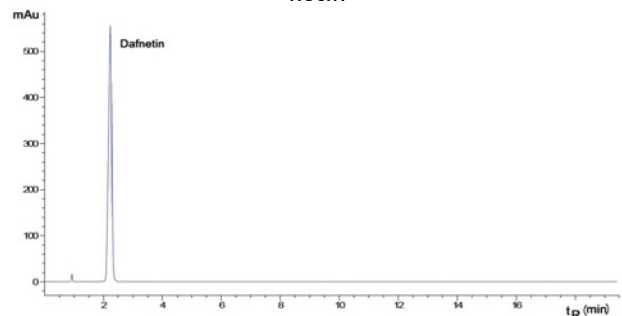


Table 1. Comparison of the antimicrobial activity species *D. blagayana* with previous research the species *D. cneorum* [19]

Microorganisms	Methanol extract of twigs		Methanol extract of leaves	
	<i>D. blagayana</i>	<i>D. cneorum</i>	<i>D. blagayana</i>	<i>D. cneorum</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	62.5	62.5	15.62	31.25
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	31.25	31.25	62.5	31.25
<i>Escherichia coli</i>	62.5	62.5	62.5	31.25
<i>Proteus vulgaris</i>	125	15.62	125	6.5
<i>Proteus mirabilis</i>	62.5	62.5	15.62	6.5
<i>Bacillus subtilis</i>	31.25	31.25	62.5	15.62
<i>Candida albicans</i>	62.5	31.25	62.5	15.62
<i>Aspergillus niger</i>	125	62.5	62.5	62.5
p value ≤ 0.05		0.458		0.017

DISCUSSION

This paper presents the results of the antimicrobial activity and HPLC chromatograms of extracts of *Daphne blagayana*, collected at Suva Planina, May 2011. The paper is a continuation of the study on the biological activity of these plant species. In our previous work, the results of the total phenolic and flavonoid compositions and the methanol and chloroform extracts of twigs and leaves of this plant species, as well as examining their antioxidant activity have been presented [15]. The results showed that the tested extracts contained a high content of phenols and flavonoids, and to exhibit a good antioxidant activity, suggesting the potential use of this species in pharmacy and medicine. Guided by these results, our further research, whose results are presented in this paper, they are focused on testing the antimicrobial activity and phytochemical analysis of the extracts in a function of the presence of significant coumarin metabolite, daphnetin (7,8-dihydroxy coumarin). Knowing that previous studies have confirmed antimicrobial activity of daphnetin [17] it has shown its significant presence in *Daphne* species [18,19,20], HPLC analysis was used to show its presence in the extracts. The identification of daphnetin in the tested extracts was performed by comparing its retention time and UV spectrum with retention times and UV spectra of metabolites present in the extracts. Absorption maxima of daphnetin occur at the following wavelengths: 204nm (maximum with highest intensity), 267 nm (maximum with weakest intensity) and 325 nm (Figure 5). The antimicrobial activity of extracts depends not only on the presence daphnetin, but also on the presence of other coumarin, phenolic and flavonoid metabolites, which have an impact on the activity. We assume that they may have a synergistic effect. Comparing the antimicrobial activity of the extracts obtained by our examination of the plant *D. blagayana* with the activity of other investigated *Daphne* species, it can be concluded that *D. blagayana* manifested specific activity in comparison to other species of *Daphne*. For

example, the Student's t-test analysis showed the statistical significance in total antimicrobial potential of the methanol extract of *D. blagayana* in relation to the type *D. cneorum* while there is no statistical significance between the methanol extracts of twigs of these two species (Table 1).

Comparing with previous assay of the antimicrobial activity of the methanol extracts of species *D. malyana* [21], in which the MIC values ranged from 2.75 to 22.0µg/mL, it can be concluded that *D. blagayana* having somewhat weaker antimicrobial activity.

CONCLUSION

Based on the obtained results, it can be concluded that the methanol and chloroform extracts of the species *Daphne bagayana*, exhibited specific antibacterial and antifungal activities against the tested microorganisms, whose values ranged from 15.62 to 125µg/mL. The tested extracts exhibited the strongest activity against following species: *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* and *Proteus mirabilis*. HPLC analysis confirmed the presence of the coumarin metabolite daphnetin in all the tested extracts in various quantities. Based on these and previous research, we can assume that the specific antimicrobial activity is likely to depend on the presence of this compound, and other constituents of these extracts. This plant can play a significant role as a source of the potential antimicrobial constituents.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was financially supported by the Junior Project (No. 2011/05) given by the Faculty of Medical sciences, University of Kragujevac, Serbia and Grant No. 172015 given by the Ministry of Education and Science of the Republic of Serbia.

REFERENCES

1. Paulin A.: Über die geographische Verbreitung von *Daphne Blagayana* Freyer. Von Alfons Paulin. Kleinmayr & Bamberg. 1902: 30-52.
2. Grey-Wilson C., Hawthorne L.: Gartenhandbuch. Steingartenpflanzen: Mit mehr als 450 Pflanzen. Royal Horticultural Society. 2005: 46.

3. Martini F., Poldini L.: *Daphne blagayana* Freyer, a new species to the flora of Italy. *Journal of Plant Taxonomy and Geography*, 1990; 44: 295-306.
4. Dakskobler I., Vončina A., Gantar T.: Rastišča in združbene razmere vrste *Daphne blagayana* v povodju Idrijce. *Hladnikia*, 2011; 28: 3-16.
5. Yurukov S., Zhelev P.: The Woody Flora of Bulgaria: A Review. *Schweizerische Zeitschrift für Forstwesen*, 2001; 152: 52-60.
6. Kupchan S.M., Baxter R.L.: Mezerein: antileukemic principle isolated from *Daphne mezereum* L. *Science*, 1975; 187: 652-653.
7. Kupchan S.M., Shizuri Y., Sumner W.C., Haynes H.R., Leighton A.P., Sickles B.R.: Isolation and structural elucidation of new potent antileukemic diterpenoid esters from *Gnidia* species. *J. Org. Chem.*, 1976; 41: 3850-3853.
8. Zhang W., Gao X., Gu X., Chen C., Wei Z., Shi F.: Antitumour activity of daphnodorins from *Daphne genkwa* roots. *International Immunopharmacology*, 2007; 7: 128-134.
9. Chen J., Liu X., Si Y.P.: Determination of daphnetin in *Daphne tangutica* and its medicinal preparation by liquid chromatography. *Analytica Chimica Acta*, 2004; 523: 29-33.
10. Taniguchi M., Fujiwara A., Baba K., Wang N.H.: Two biflavonoids from *Daphne acutiloba*. *Phytochemistry*, 1998; 49: 863-867.
11. Kupeli E., Tosun A., Yesilada, E.: Assessment of anti-inflammatory and antinociceptive activities of *Daphne pontica* L. (Thymelaeaceae). *Journal of Ethnopharmacology*, 2007; 113: 332-337.
12. Cottigli F., Loy G., Garau D., Floris C., Caus M., Pompei R., Bonsignore L.: Antimicrobial evaluation of coumarins and flavonoids from the stems of *Daphne gnidium*. *Phytomedicine*, 2001; 8: 302-305.
13. Taninaka H., Takaishi Y., Honda G., Imakura Y., Sezick E., Yesilada E.: Terpenoids and aromatic compounds from *Daphne oleoides* ssp. *oleoides*. *Phytochemistry*, 1999; 52: 1525-1529.
14. Okunishi T., Umezawa T., Shimada M.: Isolation and enzymatic formation of lignans of *Daphne genkwa* and *Daphne odora*. *Journal of wood science*, 2001; 47: 383-388.
15. Manojlović N., Sovrlić M., Mašković P., Vasiljević P., Jušković M.: Phenolic and flavonoid content and antioxidant activity of *Daphne blagayana* growing in Serbia. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research*, 2014; 15: 21-27.
16. Satyajit D., Sarker L.N., Kumarasamy Y.: Microtitre plate based antibacterial assay incorporating resazurin as indicator of cell growth, and its application in the in vitro antibacterial screening of phytochemicals. *Methods*, 2007; 42: 321-324.
17. Cottigli F., Loy G., Garau D., Floris C., Caus M., Pompei R., Bonsignore L.: Antimicrobial evaluation of coumarins and flavonoids from the stems of *Daphne gnidium* L. *Phytomedicine*, 2001; 8: 302-305.
18. Ueno, K., Saito, N.: Daphnetin, isolated from *Daphne odora*. *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry*, 1976; 32: 946-948.
19. Manojlović N., Mašković P., Vasiljević P., Jelić R., Jusković M., Sovrlić M., Mandić L., Radojković M.: HPLC analysis, antimicrobial and antioxidant activities of *Daphne cneorum* L. *Hemijaska industrija*, 2012; 66: 709-716.
20. Chen, J., Liu, X., Shi, Y.: Determination of daphnetin in *Daphne tangutica* and its medicinal preparation by liquid chromatography. *Analytica chimica acta*, 2004; 523: 29-33.
21. Jusković M., Vasiljević P., Manojlović N., Mihailov-Krstev, T., Stevanović, B.: Phytochemical and antimicrobial screening of leaves and stems of Balkan endemic species *Daphne malyana* Blečić. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 2012; 26: 3010-3015.

SRPSKI

ANTIMIKROBNA AKTIVNOST I HPLC ANALIZA EKSTRAKATA BILJNE VRSTE DAPHNE BLAGAYANA L. (THYMELAEACEAE)

Sovrlić M.¹, Vasiljević P.², Jušković M.², Mašković P.³, Manojlović N.¹¹ Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Srbija² Agronomski fakultet, Univerzitet u Kragujevcu, Čačak, Srbija³ Prirodno-matematički fakultet, Univerzitet u Nišu, Srbija

SAŽETAK

Cilj ovog rada bio je ispitivanje antimikrobne aktivnosti i HPLC analiza matanolnih i hloroformskih ekstrakata listova i grančica endemske biljne vrste *Daphne blagayana*, prikupljene sa područja Suve planine u Srbiji. Antimikrobna aktivnost, izražena preko vrednosti MIC, ispitana je na 6 standardizovanih bakterijskih sojeva i dva soja gljivica. Amracin i ketokonazol su korišćeni kao standardni antibiotici. Dobijene MIC vrednosti su se kretale u opsegu od 15,62 do 125 µg/mL, pri čemu su ekstrakti najjače dejstvo ispoljili prema vrstama, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* i *Proteus mirabilis*. Rezultati HPLC analize pokazuju prisustvo više različitih sekundarnih metabolita, među kojima je i 7,8-dihidroksi kumarin (dafnetin), koji je identifikovan u svim ispitivanim ekstraktima. Dafnetin, kao biološki aktivna supstanca, je velikim delom odgovoran za ispoljenu antimikrobnu aktivnost ekstrakata, ali se ne može isključiti ni uticaj ostalih sekundarnih metabolita (fenola, flavonoida) prisutnih u ispitivanim ekstraktima, koji mogu imati i sinergističko dejstvo.

Ključne reči: *Daphne blagayana*, HPLC, dafnetin, antimikrobna aktivnost

VALUE OF ISCHEMIA MODIFIED ALBUMIN (IMA) FOR DIAGNOSIS OF ACUTE CORONARY SYNDROME (ACS) IN PATIENTS WITH ACUTE CHEST PAIN

AUTHORS

Dragojević I.¹, Kisić B.¹, Mirić M.², Puhalo Sladoje D.³

¹ Institute of Biochemistry, Medical Faculty Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

² Institute of Physiology, Medical Faculty Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

³ Medical Faculty, University of East Sarajevo, Serbian Republic, Bosnia and Herzegovina

KORESPONDENT

ILIJA DRAGOJEVIĆ

Institute of Biochemistry, Medical Faculty Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

✉ ilija_dr@yahoo.com

SUMMARY

The aim of this study was to evaluate the diagnostic accuracy of ischemia modified albumin (IMA) alone, or in combination with cardiac troponin T (cTnT) and electrocardiogram (ECG) findings for diagnosis of acute coronary syndrome (ACS). The study included patients with acute chest pain suggestive on ACS, recruited within 6 hours from onset. Patients were classified in ACS group and non-ischemic chest pain group (NICP). Of 84 patients, 49 were diagnosed with ACS and 35 with NICP. IMA was significantly higher in ACS group ($p < 0.0001$). The area under receiver operating curve for IMA in ACS diagnosis was 0.95 ($p < 0.0001$). Sensitivity and specificity of IMA for ACS diagnosis were 89.8% and 91.4%, respectively. IMA significantly ($p < 0.05$) improved the sensitivity of ECG and cTnT, alone, and in combination. Sensitivity and negative predictive value of combination of IMA, ECG and cTnT for diagnosis of ACS were 100%. IMA is useful for diagnosis of ACS, in combination with ECG and cTnT.

Keywords: ischemia modified albumin; acute coronary syndrome; sensitivity; negative predictive value.

INTRODUCTION

The diagnosis of acute coronary syndrome (ACS) is currently based on evaluation of symptoms, electrocardiographic (ECG) findings and determination of markers of myocardial necrosis. An ACS may occasionally occur in the absence of ECG changes or elevations of biochemical markers, when the diagnosis is supported by the presence of previously documented coronary artery disease or subsequent confirmatory investigations [1]. ACS encompasses a wide spectrum of pathological conditions, ranging from unstable angina (UA) to transmural acute myocardial infarction (AMI). Although these are different clinical presentations of ACS they usually share a common pathophysiological substrate. In most conditions, the basic pathophysiological mechanisms of ACS include atherosclerotic plaque rupture or erosion, with differing degrees of superimposed thrombosis and distal embolization, resulting in myocardial hypoperfusion [2].

Markers of myocardial necrosis have particular kinetics, thus can be detected in the blood 4-6 hours after insult. However, they can poorly discriminate UA from AMI patients. ECG changes are present at admission in about 50% of patients with ACS, and although widely used neither ECG findings nor determination of markers of myocardial necrosis can serve as a standard for the diagnosis of AMI. There is a constant need to establish early and sensitive markers of cardiac ischemia that will be able either alone or in combination with existing di-

agnostic tools to identify patients with ACS. Such marker could serve for initial identification of patients with ACS, followed by subsequent confirmation of the diagnosis of AMI versus UA using a sensitive and specific test for the presence of myocardial necrosis.

Albumin, with N-terminal part damaged or occupied with copper is referred to as ischemia modified albumin (IMA). One of the prominent features of IMA is inability to bind transition metal ions, such as cobalt. Bar-Or first reported a reduced binding of divalent cobalt ion added in vitro to human serum albumin in patients with ACS. On that basis, the test was developed in a prototype form, originally known as "assay for cobalt-albumin binding". Upon addition of cobalt solution to the serum, its attachment to albumin is measured using a colorimetric indicator dithiothreitol (DTT). In healthy individuals, the test was associated with less cobalt left to react with DTT. In patients with myocardial ischemia cobalt is not adhering to the N-terminal part of albumin, and more free cobalt is available to react with DTT [3].

STUDY OBJECTIVE

The aim of this study was to evaluate the diagnostic accuracy of IMA, alone and in combination with cardiac troponin T (cTnT) and ECG in patients presenting within the first 6 hours from the onset of acute chest pain suggestive for ACS.

SUBJECTS

Patients admitted to the Coronary Care Unit, Medical Center, Kosovska Mitrovica, within 6 hours from the onset of acute chest pain suggestive of ACS were prospectively included in the study. Exclusion criteria were acute renal failure, peripheral vascular disease, congenital heart disease, autoimmune diseases, acute mesenteric ischemia, primary cardiomyopathy, brain ischemia, acute infection and albumin concentration outside of reference interval. All patients provided informed consent before participating in the study. This research was conducted following the tenets of the Declaration of Helsinki and approved by the institutional review board of Medical Faculty Pristina (Kosovska Mitrovica).

The diagnosis of ACS was based on the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee (ESC/ACC) guidelines [2, 4 - 6]. The ACS group was consisted of patients with persistent ST-segment elevation (STEMI), non ST-segment myocardial infarction (NSTEMI) and UA. The NSTEMI was defined as significant ST-segment depression and T-wave abnormalities and elevated cTnT. The UA was defined as normal cTnT but with significant ST-segment and T-wave abnormalities. This subgroup also included patients with normal or undetermined ECG and normal cTnT, whose clinical presentation was suggestive for myocardial ischemia, supported by previously diagnosed coronary artery disease or subsequent confirmatory investigations. The control group was consisted of patients with non-ischemic chest pain (NICP) in whom myocardial ischemia was finally excluded as the cause of symptoms.

Biochemical methods

The blood was collected at admission into the test tube without anticoagulant, and spun at 3000 rpm for 15 min to obtain serum for routine biochemical analyzes, including cTnT.

Measurement of IMA concentration

For determination of IMA we employed the method of Bar-Or, as described [3]. In brief, 200 μ L of serum was gently mixed with 50 μ L of cobalt chloride (Sigma, 7.7 mmol/L $\text{CoCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$). After 10 minutes incubation at room temperature 50 μ L of DTT (Sigma, 9.7 mM/L) was added, and after exactly 2 minutes the reaction was quenched by addition of 1.0 mL physiological saline solution. The intensity of maroon color was measured on UV/VIS spectrophotometer (Safas 2, Monaco) at $\lambda=470$ nm against the sample blank in which cobalt solution was replaced with water. The results were reported in absorbance units (ABSU). The linearity of IMA assay was tested using commercial human serum albumin in a concentration range of 20.7-62.0 g/L. Within-run CV was assessed by analyzing ten replicates of a pooled human serum with ABSU close to optimal cut-off determined by ROC curve analyses. The same sample was also used for the between-day CV estimation over five consecutive days.

Other biochemical measurements

Serum cTnT was determined by electrochemiluminescence immunoassay on Roche Elecsys 2010, using Troponin T STAT third generation test (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Concentration of cTnT $> 0.03\mu\text{g/L}$ was adopted as manufacturer's recommended criterion for diagnosis of myocardial infarction (MI). Serum albumin, glucose and lipid status were assessed on automatic analyzer Hitachi 902 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany).

Statistical methods

All data were analyzed using MedCalc 12.3.0.0 (MedCalc Software, Belgium). Data distribution and homogeneity of variance were tested by the Kolmogorov-Smirnov test. Continuous variables with normal distribution were presented as mean and standard deviation, or median and 95% confidence interval (CI) for median. Differences between groups were tested by Student's t-test or Mann-Whitney test, where appropriate.

The receiver operating characteristic (ROC) curve was generated to evaluate the ability of IMA in diagnosis of ACS. We determined optimal cut-off value for IMA, as combination of the smallest number of false positive and false negative results. The optimal cut-off was in the same time the criterion value for maximal Youden index. Also, bootstrapped 95% CI was calculated for both the Youden index and corresponding criterion value.

The area under ROC curve (AUC) was calculated with 95% CI. IMA, cTnT and ischemic ECG changes were analyzed to determine sensitivity, specificity, positive and negative predictive value and likelihood ratio for diagnosis of ACS. A McNemar's test was used to compare the sensitivity and specificity of individual variables and their combinations for diagnosis of ACS. The combination was positive when one or more variables were positive. The combination was considered negative when all variables were negative. The following findings were considered positive: cTnT >0.03 ng/mL, IMA $>$ cut-off value (calculated from ROC curve), ECG changes suggestive for myocardial ischemia- significant ST-segment elevation and depression, T-wave inversion in at least two contiguous leads. In all other cases variables were regarded as negative. Correlation analysis was accomplished by calculation of Spearman's rank correlation coefficient. Linear regression was used to determine the linearity of IMA assay. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

The recruitment of patients in the study is reported in Figure 1. Of 114 eligible patients, 30 were excluded due to objective problems. Of remaining 84 patients, 49 were with final diagnosis of ACS (29 AMI, 20 UA) and 35 with NICP. In the UA group, a clinical diagnosis was established in 4 cases while in 16 cases the diagnosis was based on objective testing (dobutamine stress echocardiogram or exercise stress test).

Basic demographical and clinical characteristics of studied patients are presented in Table 1. There were no significant differences between groups in sex, cigarette smoking, diabetes mellitus and lipid status. Patients in ACS group were older than those in NICP group. Previous MI was more common in ACS than in NICP group.

Figure 1. STARD flow diagram presenting the recruitment of participants in the study

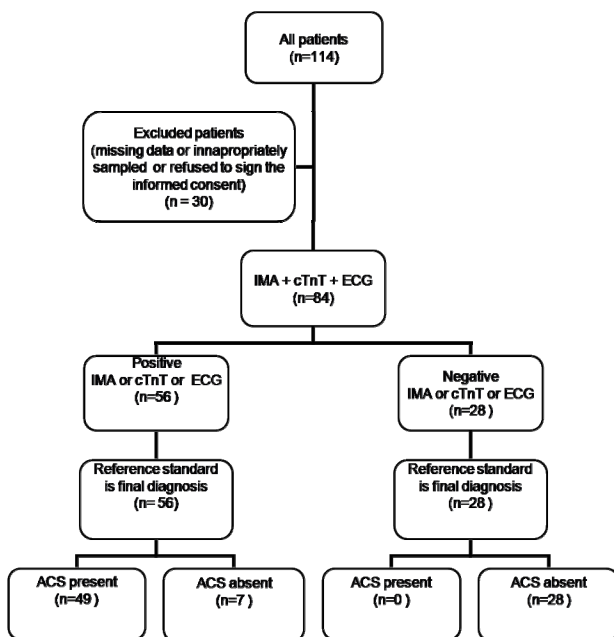
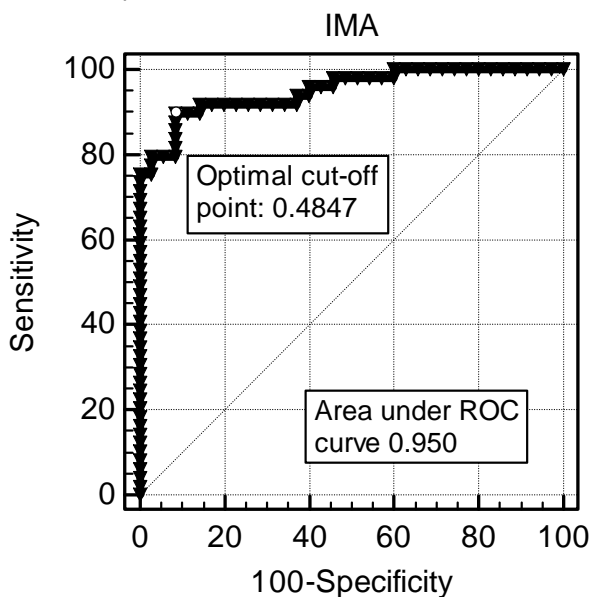


Figure 2. Receiver operating characteristic (ROC) curve of IMA absorbance units (ABSU) was derived for acute coronary syndrome versus nonischemic chest pain patients. Optimal cut-off value (in ABSU) is indicated



In comparison to NICP group, the median serum IMA was significantly higher in ACS group ($p < 0.0001$). Also, in AMI subgroup serum IMA was 0.762 ABSU (95% CI 0.687-0.913) and 0.674 ABSU (95% CI 0.534-0.695) in the NAP subgroup, and the difference was significant ($p = 0.033$).

The ROC curve analysis of IMA in ACS versus NICP (Figure 2) revealed an area of 0.95 (95% CI, 0.879-0.986), that was highly significant ($p < 0.0001$). Optimal cut-off value determined from ROC curve was 0.4847 ABSU. At that point the Youden index was 0.8122 (95% CI, 0.673-0.902). At a cut-off point of 0.4847 ABSU sensitivity and specificity were 89.8% (95% CI, 77.8-96.6) and 91.43% (76.9-98.2), respectively (Table 2). The positive predic-

tive value was 93.62%, and the negative predictive value was 86.49%.

IMA showed good linearity in the range of albumin concentrations 20.7-62.0 g/L. The regression equation was as follows: $\text{IMA (ABSU)} = 0.9875 - 0.0122 \times \text{albumin (g/L)}$. The within-run CV was 4.1% at a mean IMA of 0.4954. The between-day CV was 3.6% at a mean IMA of 0.4864. The mean IMA was close to optimal cut-off value.

The diagnostic accuracy of IMA, ECG and cTnT, used alone and in combination, for diagnosis of ACS is presented in Table 2. In comparison to ECG, cTnT, alone or in combination, the sensitivity of IMA for diagnosis of ACS was significantly higher ($p < 0.05$). The addition of IMA significantly ($p < 0.05$) improved the sensitivity of ECG and cTnT, alone and in combination. When IMA was combined both with ECG and cTnT the sensitivity and negative predictive value for the diagnosis of ACS reached maximal 100%.

The concentration of albumin was significantly lower ($p < 0.0001$) in ACS group (45.2 ± 4.9 g/L) compared to NICP (49.8 ± 7.9 g/L). All measured concentrations of albumin were within normal range. Correlations between albumin and IMA ($\rho = 0.05$, $p = 0.71$), IMA and cTnT ($\rho = 0.2$, $p = 0.17$), and albumin and cTnT ($\rho = -0.07$, $p = 0.63$) were not significant.

DISCUSSION

Despite of improvements in cardiac biomarkers and introduction of different diagnostic tools, the diagnosis of ACS still remains a significant challenge [5, 6]. For many reasons previously established diagnostic tools failed to recognize all ACS patients, as was also confirmed in our study. For example, ECG was shown to have low sensitivity (Table 2), while cTnT is by definition elevated in AMI. Thus, there is a constant need for new and more reliable cardiac biomarkers, of which IMA seems to be the most promising one.

Mechanisms involved in ischemia-induced changes of albumin molecule could be associated with exposure to endothelial and extracellular hypoxia, free radical damage, membrane energy-dependent sodium and calcium pump disruption, and free iron and copper ion exposure [7 - 9]. Conditions implicated in alteration of metal binding site of human serum albumin are known to occur in vivo within a few minutes after the onset of myocardial ischemia [9, 10], as was previously confirmed in patients undergoing percutaneous coronary interventions [11, 12]. The study of Bar-Or et al. has also shown that acetylation or deletion of one or more amino acids on the N-terminal tripeptide region results in the loss of albumin cobalt binding capacity [11].

In the current study we tested the ability of IMA to distinguish patients with ACS. In agreement with other studies [3, 11, 13] we have found a significant elevation of IMA values in ACS compared to NICP group. Furthermore, IMA was significantly higher in the subgroup of AMI than in UA, suggesting that IMA actually reflects the extent of myocardial ischemia. However, there was no significant correlation between IMA and cTnT, probably due to different marker kinetics during the development of ACS [11, 12]. On the other side, Sinha et al. reported higher IMA in UA than in AMI group [14].

We determined the optimal cut-off value of IMA for diagnosis of ACS from the ROC curve. Although this ap-

Table 1. Basic demographic and clinical characteristics of patients

Characteristics	ACS (N=49)	NICP (N=35)	P
Age (years)	65±10	48±11	<0.0001
Male (%)	53%	54%	0.643
Smoking (%)	24.5%	20%	0.825
Hypertension (%)	81.6%	68.6%	0.263
Diabetes mellitus (%)	32.6%	17.1%	0.179
Hyperlipidaemia (%)	34.7%	31.4%	0.935
Previous MI (%)	26.5%	5.7%	0.03
IMA (ABSU)	0.696 (0.676-0.787)	0.395 (0.349-0.434)	<0.0001

Data in acute coronary syndrome (ACS) and non-ischemic chest pain (NICP) groups are presented as mean value ± SD, median and 95% confidence interval (in parenthesis), or frequency (%). Differences between groups were calculated using t-test, Mann-Whitney U-test, or chi-square test, where appropriate.

Table 2. Diagnostic accuracy of several biomarkers in diagnosis of acute coronary syndrome

	IMA	ECG	cTnT	ECG +cTnT	IMA +ECG	IMA +cTnT	IMA+ECG +cTnT
Sensitivity	89.8 (77.8-96.6)*	53.0 (38.3-67.5)	32.65 (19.9-47.5)	67.35 (52.5-80.1)	97.96 (92.7-100)*	93.8 (83.1-98.7)*	100.0 (92.7-100)*
Specificity	91.4 (76.9-98.2)	91.43 (76.9-98.2)	100 (90-100)	91.43 (76.9-98.2)	80 (63.1-91.6)	88.57 (73.3-96.8)	80.0 (63.1-91.5)
Positive PV	93.6 (82.4-98.6)	89.7 (72.6-97.8)	100 (79.4-100)	91.7 (77.5-98.2)	87.3 (75.4-94.8)	92 (80.8-97.8)	87.5 (75.9-94.8)
Negative PV	86.4 (71.2-95.4)	58.2 (44-71.5)	51.5 (39-63.8)	66.7 (51.6-79.6)	96.6 (82.2-99.9)	91.2 (76.0-98.2)	100 (87.6-100)
Positive LR	10.4 (3.5-31.0)	6.19 (2.0-18.9)		7.86 (2.6-23.6)	4.9 (2.5-9.5)	8.21 (3.3-20.7)	5 (2.58-9.7)
Negative LR	0.11 (0.05-0.2)	0.51 (0.4-0.7)	0.67 (0.6-0.8)	0.36 (0.2-0.5)	0.026 (0.004-0.2)	0.069 (0.02-0.2)	0

Specificity, sensitivity, predicted value (PV), and likelihood ratio (LR) were calculated in 84 patients for diagnostic accuracy of ischemia modified albumin (IMA), electrocardiographical finding (ECG) and cardiac troponin T (cTnT) alone, or in combination, in diagnosing acute coronary syndrome. Data are presented as percentage and 95% confidence interval (in parenthesis).

* p<0.05 in comparison to ECG, cTnT, alone and in combination.

proach is in discordance to established criteria for markers of myocardial necrosis [5], it is often applied in the studies of IMA. In healthy population the use of 99th percentile value of IMA as cut-off point could be associated with increased sensitivity but low specificity [15 - 17]. However, our results suggest that high sensitivity of IMA test found in this study may accurately discriminate whether patients presenting with acute chest pain do have ACS and therefore require hospitalization and adequate treatment. In personalized patient evaluation, biomarker sensitivity may be of crucial importance. In the current study serum IMA expressed high sensitivity of 89.8% and specificity of 91.4%, which is in agreement with some other studies [18 - 20], although lower sensitivity and specificity was also reported [14, 17]. Moreover, the finding of low within-run and between-day variations indicate analytical reliability of IMA test. Despite of that, IMA alone failed to identify all patients with ACS in this (Table 2) and some previous studies.

We have also shown that sensitivity of IMA for ACS diagnosis can be significantly improved by combination with ECG and cTnT results. It has to be noted that this additive effect on IMA test accuracy was unrecognized in previous studies [14, 16, 17]. We have shown that IMA can significantly increase the sensitivity of ECG, cTnT and their combination, resulting in identification of virtually patients with ACS. And vice versa, it may be assumed that the diagnosis of ACS could be rejected with 100% certainty on the basis of normal IMA, normal cTnT, and normal ECG findings. Beyond clinical this finding may also have economic implications, because the correct ex-

clusion of ACS would preserve expensive and limited resources of intensive care.

Other than relatively small sample size this study is limited for several reasons. One of the major sources of bias is absence of precise data for the time elapsed from the onset of symptoms to admission to the hospital. As described, we included all patients who endured acute chest pain for to up to 6 hours before admission. In other reports this period varied from 3 - 12 hours, and given that each biomarker has specific kinetics, it is hard to make comparisons. Another limitation is the lack of subsequent samples for IMA measurement, which would allow assessment of diagnostic accuracy of IMA in different time points from the onset of event. Furthermore, IMA is barely specific marker of myocardial ischemia, and altered cobalt binding to albumin can occur following strenuous exercise, as well as cerebral and intestinal ischemia [21, 22]. Although patients with these conditions were excluded from the study, the results of IMA should be carefully interpreted, even in combination with other diagnostic tools.

CONCLUSION

To conclude, our results indicate that the diagnostic performance of IMA to distinguish ACS from NICP can be enhanced by combination with ECG and cTnT findings.

REFERENCES

1. GRACE investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2001; 141:190-9.
2. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32:2999-3054.
3. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia. *J Emerg Med* 2000; 19:311-315.
4. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm ChW, Mc Fadden E, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23:1809-1840.
5. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012; 33:2569-2619.
6. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; Suppl 2:S1-113.
7. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985;312:159-63.
8. Cobbe SM, Poole-Wilson PA. The time of onset and severity of acidosis in myocardial ischemia. *J Mol Cell Biol* 1980; 12:745-60.
9. Berenshtein E, Mayer B, Goldberg C, Kitrossky N, Chevion M. Patterns of mobilization of copper and iron following myocardial ischemia: possible predictive criteria for tissue injury. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29:3025-4.
10. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs. duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1977; 56:786-94.
11. Bar-Or D, Winkler JV, VanBenthuyzen K, Harris L, Lau E, Hetzel FW. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin and troponin I. *Am Heart J* 2001;141:985-991.
12. Sinha MK, Gaze DC, Tippins JR, Collinson PO, Kaski JC. Ischemia modified albumin is a sensitive marker of myocardial ischemia after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2003; 107:2403-2405.
13. Garrido IP, Roy D, Calvino R, Vazquez-Rodriguez JM, Aldama G, Cosin-Sales J, et al. Comparison of ischemia-modified albumin levels in patients undergoing percutaneous coronary intervention for unstable angina pectoris with versus without coronary collaterals. *Am J Cardiol* 2004; 93:88-90.
14. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, Kaski JC. Role of "Ischemia Modified Albumin", a new biochemical marker of myocardial ischemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J* 2004; 21:29-34.
15. Roy D, Quiles J, Aldama G, Sinha M, Avanzas P, Arroyo-Espiguero R, et al. Ischemia modified albumin for the assessment of patients presenting to the emergency department with acute chest pain but normal or non-diagnostic 12-lead electrocardiograms and negative cardiac troponin T. *Int J Cardiol* 2004; 97:297-301.
16. Hjortshoj S, Kristensen SR, Ravkilde J. Diagnostic value of ischemia-modified albumin in patients with suspected acute coronary syndrome. *Am J Emerg Med* 2010; 28:170-176.
17. Behera S, Mangaraj M, Mohapatra PCh. Diagnostic efficacy of ischemia modified albumin and its correlation with lipid profile, oxidative stress in acute myocardial infarct patients on admission. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease* 2012; 62-65.
18. Liyan C, Jie Zh, Yonghua W, Xiaozhou H. Assay of ischemia-modified albumin and C-reactive protein for early diagnosis of acute coronary syndromes. *J Clin Lab Anal* 2008; 22:45-49.
19. Abadie JM, Blassingame CL, Bankson DD. Albumin cobalt binding assay to rule out acute coronary syndrome. *Ann Clin Lab Sci* 2005; 35:66-72.
20. Charpentier S, Ducasse JL, Cournot M, Maupas- Schwalm F, Elbaz M, Baixas C, et al. Clinical assessment of ischemia-modified albumin and heart fatty acid-binding protein in the early diagnosis of non-ST-elevation acute coronary syndrome in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2010; 17:27-35.
21. Apple FS, Quist HE, Otto AP, Mathews WE, Murakami MM. Release characteristics of cardiac biomarkers and ischemia-modified albumin as measured by the albumin cobalt-binding test after a marathon race. *Clin Chem* 2002; 48:1097-100.
22. Senes M, Kazan N, Coskun O, Zengi O, Inan L, Yucel D. Oxidative and nitrosative stress in acute ischaemic stroke. *Ann Clin Biochem* 2007; 44:43-7.

ZNAČAJ ISHEMIJOM MODIFIKOVANOG ALBUMINA (IMA) ZA DIJAGNOZU AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA (AKS) KOD PACIJENATA SA AKUTNIM BOLOM U GRUDIMA

Dragojević I.¹, Kisić B.¹, Mirić M.², Puhalo Sladoje D.³.

¹ Institut za Biohemiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica, Srbija

² Institut za Fiziologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica, Srbija

³ Medicinski fakultet, Univerzitet Istočno Sarajevo, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Cilj istraživanja je bio procena vrednosti ishemijski modifikovanog albumina (IMA) zasebno, i u kombinaciji sa srčanim troponinom T (cTnT) i elektrokardiografskim nalazom (EKG), u dijagnozi akutnog koronarnog sindroma (AKS). Istraživanje je obuhvatilo pacijente sa akutnim bolom u grudima, suspektnim na AKS, od čije pojave do pregleda je proteklo manje od 6 sati. Pacijenti su klasifikovani u dve grupe, sa AKS i grupu sa bolom u grudima neishemijskog porekla. Istraživanje je obuhvatilo 84 pacijenta, 49 sa AKS i 35 sa bolom u grudima neishemijskog porekla. Vrednosti IMA su bile značajno veće u grupi sa AKS ($p < 0.0001$). Polje ispod ROC (receiver operating characteristic) krive je bilo 0.95 ($p < 0.0001$). Senzitivnost i specifičnost IMA u dijagnozi AKS je bila 89.8% i 91.4%. Kombinacija IMA sa EKG nalazom i koncentracijom cTnT, pojedinačno ili sa oba, je značajno povećala njihovu senzitivnost u dijagnozi AKS. Senzitivnosti i negativna prediktivna vrednost kombinacije IMA, EKG i cTnT u dijagnozi AKS je bila 100%. Primena IMA u kombinaciji sa EKG nalazom i vrednošću cTnT se pokazala korisnom za dijagnozu AKS.

Ključne reči: ishemijski modifikovani albumin, akutni koronarni sindrom, senzitivnost, negativna prediktivna vrednost.

45 GODINA POSTOJANJA I RADA MEDICINSKOG FAKULTETA PRIŠTINA

SVEČANA AKADEMIJA, 03.12.2014. GODINE

3. decembra 2014. godine je u prepunoj pozorišnoj sali u Zvečanu svečanom akademijom obeležano 45 godina postojanja Medicinskog fakulteta Univerziteta u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici.

Svečanoj akademiji su između ostalih prisustvovali državni sekretar Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije prof. dr Zoran Mašić, zamenik direktora kancelarije za KiM Željko Jović sa saradnicima, pomoćnik ministra u Ministarstvu zdravlja Republike Srbije dr Dragan Vukanić, preosvećeni vladika Raško - Prizrenski Teodosije, predstavnik ambasade Ruske federacije u Prištini Andrej Šugorov, rektor univerziteta u Prištini prof. dr Srećko Milačić, rektor državnog Univerziteta u Novom Pazaru prof. dr Miladin Kostić, načelnik Kosovsko - Mitrovačkog okruga gospodin Vaso Jelić, narodni poslanici u skupštini Srbije, gradonačelnici i predstavnici opštinskih veća opština Kosova i Metohije, dekani i prodekani Medicinskih fakulteta u Srbiji i Republici Srpskoj, dekani i prodekani Univerziteta u Prištini, direktori zdravstvenih i obrazovnih institucija, javnih preduzeća i privrednih subjekata, predstavnici sredstava javnog informisanja kao i studenti nastavnici i saradnici Univerziteta u Prištini. U okviru svečane akademije prikazan je kratak dokumentarni film o Medicinskom fakultetu.

Na samom početku prisutnima se obratio dekan Medicinskog fakulteta prof. dr Rade Grbić koji je istakao da su nastavnici i studenti Medicinskog fakulteta pored svih padova, nevolja i iskušenja kroz koja su prolazili, uspeali da sačuvaju akademsko dostojanstvo, kreativnost, samostalnost, sposobnost odlučivanja i spremnost na rizik

“Sve to prepoznala je naša država, Republika Srbija, pružajući nam značajnu moralnu i finansijsku podršku, ali i naši studenti. Upravo njihova mladost i nepresušna želja za sticanjem novih saznanja, činili su i čine našu osnovnu snagu. Neka nam i u budućnosti bude važno ko smo, odakle smo došli i na kojoj strani životne staze se nalazimo. Neka i dalje vrednujemo ono što smo sagradili i dali a ne ono što smo kupili i dobili. Pored znanja i veština, podučavajmo naše studente i životnim vrednostima jer one nikada ne zastarevaju. Samo poštujući ove principe uspećemo da ostanemo i opstanemo na ovim prostorima ostvarujući svoju društvenu misiju” - podvukao je Dekan.

On je studentima poručio da upijaju nova znanja stremeći novim visinama ali nikada ne zaboravljajući svoje temelje, kao i da uvek sa ponosom ističu da su bili studenti ovog fakulteta jer, kako je rekao, sva sećanja i jubileji vrede samo dok žive u studentima i njihovim sećanjima.

Rektor prištinskog Univerziteta prof. dr Srećko Milačić je istakavši značaj školstva i zdravstva na KiM, pozeleo puno uspeha Medicinskom fakultetu u daljem radu.

“Ja vam želim da istrajete u svojim stremljenjima na dobrobit celog Univerziteta, na dobrobit srpskog naroda na KiM. Školstvo i zdravstvo su dva prepoznata kamena temeljca bez kojih nema opstanka na KiM i vi današnjom slavom ukazujete na značaj segmenta obrazovanja i zdravstva na ovim prostorima” - kazao je Milačić.

Državni sekretar ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja, Zoran Mašić, poručio je da će Srbija nastaviti da pomaže obrazovanje i zdravstvo na Kosovu i Metohiji.

Da će Srbija podržati zdravstvo i obrazovanje na Kosovu i Metohiji, poručio je i zamenik direktora Kancelarije za Kosovo i Metohiju, Željko Jović, koji je istakao da je cilj "borbe koja predstoji" da mladi dobiju radna mesto nakon sticanja diplome.

Na akademiji je obavljena svečana ceremonija bratimljenja Medicinskog fakulteta u Foči i Medicinskog fakulteta u Prištini.

Dekan Medicinskog fakulteta u Foči prof. dr Milan Kulić istakao je da ova dva fakulteta imaju isti put i sličnu sudbinu a vezuje ih i jaka želja da opstanu i ostanu - u Foči i na KiM.

Prof. dr Kulić je u svom govoru podvukao da je da je bratimljenje velika čast za Medicinski fakultet u Foči, uručivši dekane Medicinskog fakulteta u Prištini prof. dr Radetu Grbiću na poklon ikonu Presvete Bogorodice Čajničke.





“Nekako i jedan i drugi fakultet imaju isti put, sličnu sudbinu. I nas su davne 1993. godine isterali iz Sarajeva a Bog je hteo da se embrion budućeg Medicinskog fakulteta začne u Foči gde i danas raste i razvija se. Tako je bilo i sa vašim Medicinskim fakultetom. Ono što nas takođe još povezuje je da i jedan i drugi fakultet imaju jaku želju da ostanu i ostanu - mi u Foči u Republici Srpskoj, vi na srpskom Kosovu” - podvukao je Kulić.

U okviru svečane akademije uručene su zahvalnice zaslužnim institucijama i pojedincima - između ostalih Ministarstvu prosvete, nauke i tehnološkog razvoja, Kancelariji za Kosovo i Metohiju, Ministarstva zdravlja, Kancelariji za KiM, Medicinskim fakultetima u Beogradu, Novom Sadu i Kragujevcu, Stomatološkom fakultetu u Beogradu, Državnom Univerzitetu u Novom Pazaru, Medicinskom fakultetu VMA, Medicinskom fakultetu u Foči. Zahvalnice su dobile i zdravstvene ustanove u kojima naši studenti stiču praksu i sa kojima imamo odličnu saradnju: Zdravstveni centar Kosovska Mitrovica, Klinika za psihijatrijske bolesti "Dr Laza Lazarević" Beograd i Zavod za javno zdravlje Priština u Kosovskoj Mitrovici. Povodom svečanog jubileja, diplome "Istaknuti student" uz simboličnu novčanu nagradu su dobili najbolji studenti.

Zahvalnice su dodeljene i profesorima Medicinskog fakulteta u penziji: prof. dr Stevanu Baljoševiću, prof dr Ljubiši Baščareviću i prof dr Ljubomiru Šćepanoviću. Zahvalnicu je umesto prof. dr Andrije Tomanovića koji je kidnapovan 24. juna 1999. godine primio njegov sin.

Posthumno su dodeljene zahvalnice kolegama koji više nisu među nama ali ih nosimo u našim srcima ponosni što smo radili sa njima: Prof dr Savici Rnjđepagić, prof. dr Džvedetu Redžepagiću i prof. dr Svetomiru Samardžiću.

U kulturno - umetničkom delu programa učestvovali su hor Fakulteta umetnosti prištinskog univerziteta, dramska umetnica Ivana Žigon, kao i studenti Medicinskog fakulteta koji su se predstavili kroz pesmu, folklor i recitatorsko - scenski nastup.

Zajednički utisak svih prisutnih je da je da smo organizovanjem akademije svečano i dostojno obeležili jubilej - 45 godina od osnivanja Medicinskog fakulteta Univerziteta u Prištini.

Naša je želja i nada da ćemo na ovim prostorima slaviti još mnoge jubileje našeg fakulteta.

Snimak svečane akademije sa dokumentarnim filmom o Medicinskom fakultetu je dostupan na linku:

<https://www.youtube.com/watch?v=fBBvj8JJwIQ>

Predsednik Organizacionog odbora
Prof. dr Aleksandar Pavlović

Dekan Medicinskog fakulteta
Prof. dr Rade Grbić

40 GODINA KATEDRE ZA HIRURGIJU MEDICINSKOG FAKULTETA PRIŠTINA

KOSOVSKA MITROVICA, 04.06.2014. GODINE

Na stotine kilometara daleko od Beograda, ali srcem vezana za Srbiju i Beograd, na našem nemirnom i turbulentnom Kosovu i Metohiji, rađala se srpska hirurgija koja je svoje pravo znanje i veštinu izkazala za vreme NATO bombardovanja naše zemlje lečeći oko 2140 ranjenih vojnika, policajaca i civila u periodu od 24.marta do 12. Juna 1999. Godine kadasrpski lekari proterani sa svojih radnih mesta.

Dana 04.06.2014. godine je u Kosovskoj Mitrovici održana Svečana sednica Katedre za hirurgiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Prištini, povodom proslave 40 godina od osnivanja Katedre za hirurgiju.

Katedra za hirurgiju osnovana je jula meseca 1974. godine i za šefa je izabran Doc. dr Velimir Radunović.

U odboru za proslavu bili su:

- Prof. dr Rade Grbić - predsednik
- Prof. dr Zvezdan Milanović
- Prof. dr Dragica Odalović
- Prof. dr Jovan Mladenović
- Prof. dr Aleksandar Vasić

Svečanoj sednici su pored članova katedre prisustvovali:

- Prof. dr Živan Maksimović, šef Katedre za hirurgiju sa anesteziologijom Medicinskog fakulteta u Beogradu,
- Prof. dr Slobodan Milisavljević, šef Katedre za hirurdiju Medicinskog fakulteta u Kragujevcu i
- Prof. dr Miroslav Samardžić, Medicinski fakultet u Beogradu.

Tom prilikom dodeljene su plakete za doprinos razvoju Katedre zahirurgiju:

- Medicinskom fakultetu Univerziteta u Prištini i Katedri za hirurgiju sa anesteziologijom Medicinskog fakulteta Univerziteta uBeogradu.

Posebne plakete dodeljene su:

- Prof. dr Velimiru Radunoviću,
- Prof. dr Ljubiši Baščareviću,
- Prof. dr Dušanu Bulajiću i
- Prof. dr Andriji Tomanoviću.

Svim dosadašnjim članovima Katedre za hirurgiju dodeljene su plakete i zahvalnice.

Povodom ovog značajnog jubileja izdata je monografija „40 godina Katedre za hirurgiju“ urednika Prof. dr Jovana Mladenovića i prof. dr Radeta Grbića.

Monografiju je promovisao Prof. dr Aleksandar Vasić.

Svečana sednica je obogaćena promocijom udžbenika:

- „Zdravstvena nega u vanrednim prilikama“ urednika Doc. dr Milana Filipovića i
 - „Ortopedija i traumatologija“ IV dopunjeno i izmenjeno izdanje urednika Prof. dr Ljubiše Baščarevića.
- Svoj doprinos ovom jubileju dali su i studenti našeg fakulteta bogatim kulturno zabavnim programom.

Šef Katedre za hirurgiju:
Prof. dr Jovan Mladenović





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. ^{99}Tc , IL-6, O₂, B₁₂, 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 poledini 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. 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

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

FOTO: 45 GODINA POSTOJANJA I RADA MEDICINSKOG FAKULTETA PRIŠTINA - KOSOVSKA MITROVICA



MCMLXIX

