

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 44
NUMBER 1
YEAR 2015
YUISSN
0350-8773
UDC 61



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

PRAXIS MEDICA

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

VAŽNO OBAVEŠTENJE

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

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

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**

- HLOORINIŠUĆA AKTIVNOST SERUMSKE MIJELOPEROKSIDAZE U AKUTNOM ISHEMIČNOM MOŽDANOM UDARU** / Mirić M., Dragojević I., Kisić B., Biševac B., Filipović S., Marjanović J., Dejanović M. 1-6
- KVANTITATIVNA ANALIZA MAKROFAGA U GINGIVITISU I PARODONTOPATIJI** / Marjanović D., Anđelković Z., Šehalić M., Đorđević N., Stamatović D., Arsić Z. 7-12

STRUČNI RADovi

- DA LI JE HIPERTENZIJA, U DECE KOJA SU NA TERAPIJI HRONIČNOM HEMODIJALIZOM, PRESUDNA ZA NASTANAK HIPERTROFIJE SRCA?** / Šulović Lj. 15-17
- LEČENJE INFERTILNIH I SUBFERTILNIH MUŠKARACA SA VARIKOKELOM MINIMALNO INVAZIVNIM HIRURŠKIM METODOM** / Jovanović P. 19-21
- HISTOLOŠKO-CITOLOŠKA KORELACIJA NALAZA I POUZDANOST PAPANICOLAU TESTA U OTKRIVANJU PREMALIGNIH I MALIGNIH PROMENA NA GRLIĆU MATERICE** / Vitković L., Mijović M., Vukićević D., Đerković B., Mitić N., Ilić A., Trajković G., Jakovljević S. 23-31
- HISTOLOŠKO-CITOLOŠKA KORELACIJA NALAZA I POUZDANOST PAPANICOLAU TESTA U OTKRIVANJU PREMALIGNIH I MALIGNIH PROMENA NA GRLIĆU MATERICE** / Vitković L., Mijović M., Vukićević D., Đerković B., Mitić N., Ilić A., Trajković G., Jakovljević S. 23-31
- EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA U SRPSKIM SREDINAMA KOSOVA I METOHIJE** / Milić M., Parlić M., Kostić M., Samardžić V., Vukadinović Z., Gašić M., Stevanović J. 33-37
- ZNAČAJ KOMPJUTERIZOVANE TOMOGRAFIJE U VIZUELIZACIJI PATOLOŠKIH PROCESA MEZENTERIJUMA** / Gašić M., Bogosavljević I., Šaranović M., Stajić S. 39-43
- ANALIZA TROŠKOVA U DOMOVIMA ZDRAVLJA PRIMENOM „STEP DOWN“ METODOLOGIJE** / Matejić S. 45-54
- NEZELJENA DEJSTVA NSAR NA SLUZNICI GASTRODUODENUMA ORDINIRANIH U TERAPIJI REUMATOIDNOG ARTRITISA** / Popović M., Dani R., Stalević Lj. 55-59
- EFIKASNOST I SIGURNOST TERAPIJE HRONIČNOG B VIRUSNOG HEPATITISA TENOFOVIROM KOD PACIJENATA SA REZISTENCIJOM NA LAMIVUDIN** / Katanić N., Bojović K., Delić D., Simonović J., Malinić J., Milošević I. 61-65
- DESKRIPTIVNO-EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE KARCINOMA GRLIĆA MATERICE** / Vukićević D., Mitić R., Mijović M., Mitić N., Vitković L., Đerković B., Nedeljković V. 67-72
- MALIGNI TUMORI VELIKIH PLJUVAČNIH ŽLEZDA MEĐU STANOVNIŠTVOM GRADA BEOGRADA** / Videnović G., Živković S., Krsić D., Tabaković S., Matvijenko V., Marjanović D., Lazić V. 73-78
- MORFOLOŠKO-KLINIČKE KARAKTERISTIKE KARCINOMA KOŽE GLAVE EPIDERMALNOG POREKLA** / Mijović M., Mitić N., Đerković B., Filipović M., Savić S., Leštarević S., Ilić A. 79-90

PREGLEDNI RADovi

- DERMATOGLIFI, ZNAČAJ I PRIMENA** / Đukić-Macut N., Filipović T., Mandić P. 91-93
- TERAPIJSKI MODALITETI TWIN TO TWIN TRANSFUZIONOG SINDROMA** / Šulović N., Marjanović S., Šulović Lj., Jovanović M., Lukač A. 95-100

PRIKAZI SLUČAJA

- RECIDIVANTNA DEZMOIDNA FIBROMATOZA PREDNJEG TRBUŠNOG ZIDA I DEZMOIDNA FIBROMATOZA RETROPERITONEUMA** / Marijanović G., Terzić Z., Cmiljanić M., Paunović M., Vučetić N., Šofranac S., Mikulić D., Radunović Lj. 101-105



ENGLISH

ORIGINAL ARTICLES

- ANTIOXIDANT ACTIVITY OF LICHEN CETRARIA ACULEATAS / Tomović J., Rančić A., Vasiljević P.,
Mašković P., Živanović S., Manojlović N., Sovrlić M. 107-113**
- COMPARISON OF DIFFERENT DEFINITIONS OF THE METABOLIC SYNDROME IN RELATION
TO CORONARY ARTERY DISEASE IN HIGH RISK SERBIAN POPULATION / Veličković I., Milin-Lazović J.,
Nestorović E., Ćirković A., Savić M., Stojković N., Mašić S., Milić N. 115-121**

HLORINIŠUĆA AKTIVNOST SERUMSKE MIJELOPEROKSIDAZE U AKUTNOM ISHEMIČNOM MOŽDANOM UDARU

AUTORI

Mirić M.¹, Dragojević I.¹, Kisić B.¹, Biševac B.¹, Filipović S.¹, Marjanović J.², Dejanović M.¹

¹ Medicinski Fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

² Zdravstveni centar Kosovska Mitrovica

KORESPONDENT

MARKO MIRIĆ

Medicinski Fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

✉ marko.miric@gmail.com

SAŽETAK

Uz tradicionalne faktore rizika smatra se da i inflamacija doprinosi nastanku ishemičnog moždanog udara (IMU). U toku inflamacije neutrofilni leukociti se degranulišu, kada može doći do oslobađanja njihovog enzima mijeloperoksidaze (MPO) u ekstracelularni prostor. Osim peroksidazme MPO poseduje i hlorinišuću aktivnost kojom stvara hipohlornu kiselinu i dugoživeće oksidanse hloramine. U ovoj studiji je određivana hlorinišuća aktivnost MPO i koncentracija ukupnih hloramina u serumu. U studiju je bilo uključeno 29 pacijenata sa akutnim IMU, starosti 69.0 godina (64.2-78.0), i 25 ispitanika kontrolne grupe bez IMU, starosti 69.0 godina (67.0-72.0). Nađeno je da je u grupi sa IMU broj neutrofilnih leukocita u perifernoj krvi značajno veći od kontrolnih vrednosti (4.56 ± 1.76 vs. $7.74 \pm 3.35 \times 10^9/L$, u kontrolnoj grupi i kod pacijenata; $p < 0.05$). Takođe je i hlorinišuća aktivnost MPO seruma bila veća u grupi sa IMU (67.2 U/L vs. 92.3 U/L, kod kontrole i kod pacijenata; $p < 0.05$). Iako je koncentracija ukupnih hloramina bila nešto veća kod IMU nego u kontrolnoj grupi, razlika nije bila statistički značajna ($p = 0.178$). Aktivnost MPO je značajno korelirala sa koncentracijom triglicerida ($p < 0.05$). Korelacija između hlorinišuće aktivnosti MPO i ukupnih hloramina nije bila značajna ($p = 0.402$), dok su korelacije MPO aktivnosti i broja neutrofila ($p = 0.071$) odnosno MPO aktivnosti i prisustva aritmije ($p = 0.094$) bile nešto veće. Rezultati ove studije ukazuju da MPO verovatno ima ulogu u patogenezi IMU, što se delimično može zasnivati na hlorinaciji biološki značajnih molekula vaskularnog kompartmana.

Ključne reči: ishemični moždani udar, mijeloperoksidaza, hlorinišuća aktivnost, hloramini, inflamacija

UVOD

Moždani udar označava naglo nastali, fokalni, nekonvulzivni neurološki poremećaj, koji traje duže od 60 minuta i sem vaskularnih uzroka (vaskularnog oštećenja) ne može se otkriti drugi razlog njegovog nastanka. Na osnovu patološkog procesa koji dovodi do njegovog razvoja moždani udar se može klasifikovati kao ishemički i hemoragični [1]. Ishemički moždani udar (IMU) je češći od hemoragičnog i javlja se u oko 80% obolelih [2]. Iako se u patogenetskoj osnovi IMU nalazi akutni poremećaj u dopremanju krvi u moždano tkivo usled embolije ili okluzije cerebralnog krvnog suda trombom, patofiziološki procesi koji mu prethode ili nastaju kao njegova posledica su daleko složeniji [3].

Tradicionalno se IMU povezuje sa starenjem, dijabetesom, kardiovaskularnim bolestima, hiperlipidemijom, lošim navikama i nekim drugim faktorima rizika. Međutim, novije studije pokazuju da i inflamatorni odgovor igra značajnu ulogu u patogenezi IMU [4,5]. Inflamacija ograničava cerebralni protok krvi otpuštanjem vazokonstriktornih ili smanjenjem koncentracije vazodilatatornih medijatora, dovodi do oštećenja krvno-moždane barijere oslobađanjem hidrolitičkih enzima, medijatora lipidne

peroksidacije ili produkcijom radikala kiseonika, i inicira trombozu [6].

Jedan od najranijih sistemskih odgovora kod IMU je porast broja leukocita u krvi u prva 24h, naročito neutrofilnih leukocita, dok broj monocita dostiže svoj maksimum 3 - 4 dana bolesti [7]. Citoplazmatske granule fagocita sadrže enzim mijeloperoksidazu (MPO), koja igra značajnu ulogu u patogenezi kardiovaskularnih bolesti [8]. MPO poseduje dve vrste aktivnosti, oksidišuću, kojom dolazi do produkcije slobodnih radikala kiseonika i hlorinišuću čiji je produkt hipohlorna kiselina [9]. Pojačana aktivnost MPO se povezuje sa početkom procesa ateroskleroze i njenim daljim razvojem [8] kao i sa oštećenjem tkiva u kojima je došlo do ishemijske. Zbog toga je MPO ključna komponenta inflamacije i može imati značajnu ulogu u oštećenju tkiva u IMU i posthipoksičnom inflamatornom odgovoru [6].

Epidemiološke studije pokazuju da sistemska inflamacija ima značajan uticaj na ishod cerebrovaskularnih bolesti [10,11]. Hlorinišuća aktivnost MPO je vezana za baktericidno dejstvo fagocita, ali stvorena hipohlorna kiselina lako reaguje sa aminokiselinama, aminima i proteinima gradeći hloramine. Iako su hloramini dugoživeći sekundarni toksični medijatori, pa prema tome i potencijalni učesnici u mehanizmu ošte-

ćenja tkiva, o ekstracelularnoj hlorinišućoj aktivnosti MPO kod pacijenata sa IMU se malo zna. U ovoj studiji je ispitivana hlorinišuća aktivnost MPO u serumu pacijenata sa IMU, i njen odnos sa tradicionalnim faktorima rizika.

MATERIJAL I METODE

ISPITANICI

U studiji su učestvovali pacijenti stariji od 18 godina, primljeni na kliniku za neuropsihijatriju KBC Priština (Laplje Selo) i Neuropsihijatrijsko odeljenje Zdravstvenog centra Kosovska Mitrovica, sa simptomima koji su upućivali na akutni moždani udar. U studiju su bili uključeni samo pacijenti kod kojih je neurološkim, radiološkim i drugim metodama postavljena konačna dijagnoza IMU. Pacijenti kod kojih je dijagnostikovana tranzitorni ishemijski atak, hemoragijski šlog i drugi vaskularni poremećaji, zatim pacijenti sa tumorom, inflamatornim, degenerativnim ili autoimunim oboljenjem nisu bili uključeni u studiju. Nisu bili uključeni ni pacijenti sa recidivom šloga, kao ni pacijenti hospitalizovani nakon 2 ili više dana od nastanka prvih simptoma bolesti. Klinička težina IMU je kvantifikovana na prijemu pomoću NIHSS skora, izračunatog bodovanjem 11 različitih kliničkih parametara oštećenja svesti, senzorijskih i motoričkih izazvanih insultom [12].

Kontrolnu grupu su činile osobe oba pola, slične starosti, bez pozitivnih kliničkih i anamnestičkih nalaza cerebrovaskularne bolesti, kod kojih je pregledom ustanovljena diskushernija, lumbalgija, ishijalgija ili glavobolja nepoznate etiologije.

Usmeni pristanak za učešće u studiji dobijen je od ispitanika ili njihovih pratilaca. Ovo je istraživanje izvršeno u skladu sa Deklaracijom iz Helsinkija, i odobreno od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Prištini (Kosovskoj Mitrovici).

UZIMANJE UZORAKA

Krv je uzimana prvog dana hospitalizacije, ne kasnije od 36 sati od pojave prvih simptoma bolesti. Za hematološke analize krv je uzimana sa antikoagulansom. Za rutinske i druge biohemijske analize krv je uzimana bez antikoagulansa, a serum je dobijen centrifugovanjem na 3000 obrt/ min.

BIOHEMIJSKE METODE

Određivanje hlorinišuće aktivnosti MPO u serumu

Hlorinišuća aktivnost MPO u serumu je određivana spektrofotometrijski, u sistemu koji sadrži hloride, taurin, vodonik peroksid i tio-nitrobenzoat, merenjem promene apsorbance na talasnoj dužini od 412 nm [13]. Rezultati su izraženi u jedinicama aktivnosti na litar seruma (U/ L).

Merenje koncentracije hloramina u serumu

Koncentracija hloramina u serumu je određivana u reakciji sa tio-nitrobenzoatom, merenjem apsorbance na 412 nm [14]. Rezultati su izraženi na litar seruma ($\mu\text{mol/ L}$).

Ostale biohemijske i hematološke metode

Krvna slika i diferencijalna krvna slika je određivana na hematološkom analizatoru (Beckman Coulter, Krefeld, Germany). Sedimentacija eritrocita (SE) je određivana manuelno, po Vestergrinu. Koncentracije uree, kreatinina, glukoze, holesterola, triglicerida i C-reaktivnog proteina (CRP) su određivane rutinski, na automatskom analizatoru Hitači 902 (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Germany), upotrebom originalnih reagenasa.

STATISTIČKE METODE

Za statističku analizu je korišćen softverski paket MedCalc, verzija 9.0.1.1. Homogenost i distribucija frekvencije uzorka je testirana Kolmogorov-Smirnov testom. Rezultati su prikazani kao medijana i 95% interval poverenja medijane, srednja vrednost \pm standardna devijacija, ili kao frekvencija. Razlike između grupa su testirane Mann-Whitney U-testom, Studentovim t-testom za nezavisne uzorke ili hi-kvadrat testom. Korelaciona analiza je sprovedena izračunavanjem Spirmanovog koeficijenta korelacije (ρ). Statistički značajnim se smatrao nalaz pri verovatnoći pogreške $p < 0.05$.

REZULTATI

U studiju je bilo uključeno ukupno 54 ispitanika oba pola, od kojih je kod 29 ispitanika starosti 69.0 godina

Tabela 1. Osnovni demografski, klinički i biohemijski parametri ispitanika

Parametri	Kontrolna grupa (n=25)	Ishemički moždani udar (n=29)	p-vrednost
Starost (godine)	69.0 (67.0 - 72.0)	69.0 (64.2 - 78.0)	0.467
Pol (muški /ženski; f)	12/ 13	13/ 16	0.968
NIHSS	/	9.36 \pm 6.38	/
Hipertenzija (da/ ne; f)	17/ 8	24/ 5	0.344
Dijabetes (da/ ne; f)	4/ 21	10/ 19	0.217
Pušač (da /ne; f)	18/ 7	19/ 10	0.828
Urea (mmol/ L)	6.41 \pm 2.44	7.42 \pm 3.34	0.217
Kreatinin ($\mu\text{mol/ L}$)	110 (93 - 125)	109 (94 - 121)	0.840
Glukoza (mmol /L)	5.47 (4.77 - 6.18)	6.17 (5.69 - 8.69)	< 0.05
Trigliceridi (mmol /L)	1.26 (1.09 - 1.47)	1.56 (1.16 - 2.12)	0.047
Holesterol (mmol /L)	5.23 \pm 1.17	5.48 \pm 1.08	0.429

Prikazane su medijana i 95% interval poverenja medijane (u zagradi), srednja vrednost \pm standardna devijacija, ili kao frekvencija (f). Razlike između grupa su testirane Mann-Whitney U-testom, Studentovim t-testom za nezavisne uzorke ili hi-kvadrat testom.

Tabela 2. Markeri inflamacije kod ispitivanih grupa

Markeri inflamacije	Kontrolna grupa (n = 25)	Ishemički moždani udar (n = 29)	p-vrednost
SE (mm/ h)	13.9 ± 9.7	23.9 ± 11.9	< 0.05
Leukociti (× 10 ⁹ / L)	7.18 ± 2.33	9.76 ± 4.57	< 0.05
Neutrofili (× 10 ⁹ / L)	4.56 ± 1.76	7.74 ± 3.35	< 0.05
Monociti (× 10 ⁹ / L)	0.41 ± 0.22	0.52 ± 0.33	0.163
Limfociti (× 10 ⁹ / L)	2.03 ± 0.74	1.83 ± 0.86	0.368
Trombociti (× 10 ⁶ / L)	189 ± 67	214 ± 61	0.157
LogCRP (mg/ L)	0.582 ± 0.194	0.776 ± 0.220	< 0.05

Prikazane su srednje vrednosti ± standardna devijacija. Razlike između grupa su testirane Studentovim t-testom za nezavisne uzorke. Pre upoređivanja koncentracija CRP-a svakog uzorka je logaritmovana (LogCRP).

Tabela 3. Korelacija hlorinišuće aktivnosti MPO seruma i pojedinih faktora rizika kod ishemičnog moždanog udara

Faktori rizika	Spirmanov koeficijent (ρ)	p-vrednost
Starost (godine)	0.220	0.245
Pol (muški vs. ženski)	-0.139	0.463
Dijabetes (da vs. ne)	0.271	0.151
Aritmija/ fibrilacija (da vs. ne)	0.316	0.094
Hipertenzija (da vs. ne)	0.285	0.132
NIHSS	0.212	0.235
Glukoza (mmol/ L)	-0.201	0.275
Holesterol (mmol/ L)	0.168	0.375
Trigliceridi (mmol/ L)	0.430	0.023
LogCRP (mg/ L)	0.258	0.173
Neutrofili (× 10 ⁹ / L)	0.341	0.071
Hloramini (μmol/ L)	0.161	0.402

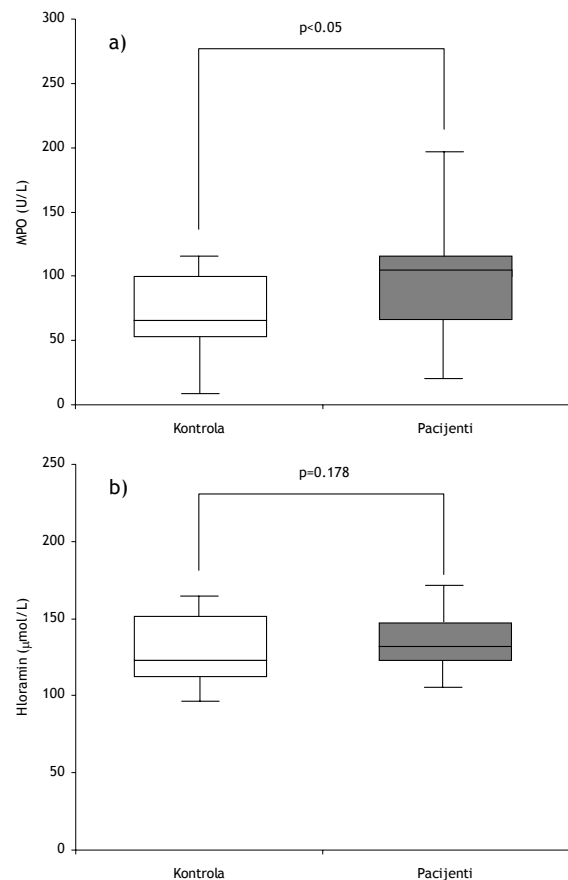
(64.2 - 78.0) dijagnostikovao IMU dok je ostalih 25 ispitanika starosti 69.0 godina (67.0 - 72.0) činilo kontrolnu grupu. Njihovi osnovni demografski, klinički i biohemijski parametri su prikazani u Tabeli 1.

Kao što je i očekivano, pacijenti sa IMU su imali statistički značajno veće vrednosti biomarkera inflamacije u odnosu na kontrolnu grupu (Tabela 2), i to povećanu sedimentaciju eritrocita, ukupan broj leukocita, ukupan broj neutrofila kao i povećanu koncentraciju CRP-a ($p < 0.05$). Broj monocita, limfocita i trombocita se nije razlikovao u odnosu na kontrolnu grupu.

Grafik 1 prikazuje hlorinirajuću aktivnost MPO i koncentraciju hloramina u serumu ispitanika. Hlorinirajuća aktivnost MPO je kod pacijenata sa IMU bila oko 50% veća u odnosu na kontrolne vrednosti (67.2 U/L vs. 92.3 U/L, u kontrolnoj grupi i kod pacijenata sa IMU; $p < 0.05$). Koncentracija hloramina u serumu pacijenata sa IMU je bila nešto veća nego u kontrolnoj grupi ali razlika nije bila statistički značajna (119.2 μmol/L vs. 129.6 μmol/L, u kontrolnoj grupi i kod pacijenata sa IMU; $p = 0.400$).

Zatim je korelacionom analizom ispitivana povezanost hlorinišuće aktivnosti MPO seruma sa nekim od tradicionalnih faktora rizika (starost, hipertenzija, aritmija, dijabetes, pušenje, koncentracija holesterola, triglicerida, glukoze), kao i markerima inflamacije, težinom bolesti (NIHSS skor) i koncentracijom ukupnih hloramina (Tabela 3). Od svih ispitivanih faktora, hlorinišuća aktivnost MPO je bila značajno povezana jedino sa koncentracijom triglicerida ($r = 0.430$; $p = 0.023$) i u znatno manjoj meri sa brojem neutrofilnih leukocita u krvi ($r = 0.341$; $p = 0.071$), odnosno prisustvom aritmije ($r = 0.316$; $p = 0.094$). Koeficijenti korelacije hlorinišuće aktivnosti MPO i ostalih faktora rizika, kao ni NIHSS skora odnosno koncentracije hloramina, nisu bili statistički značajni (Tabela 3).

Grafikon 1. Mijeloperoksidaza i hloramini u serumu



Hlorinišuća aktivnost mijeloperoksidaze (a) i koncentracija hloramina (b) u kontrolnoj grupi i kod pacijenata sa ishemičnim moždanim udarom. Razlike između grupa su testirane Studentovim t-testom za nezavisne uzorke.

DISKUSIJA

Rezultati ove studije pokazuju da kod IMU postoji pojačani sistemski inflamatorni odgovor, koji se manifestovao kao povećani broj leukocita sa dominacijom neutrofila, veća brzina SE, i veća koncentracija CRP-a u odnosu na kontrolnu grupu (Tabela 2). Klinička studija Aleksandrove i saradnika je pokazala da se za vreme IMU u perifernoj krvi povećava broj neutrofilnih leukocita, da ove ćelije pojačano atheriraju na zid krvnog suda, aktivnišu se i stvaraju oksidanse [15]. Uopšte, veći broj studija ukazuje da je inflamatorni odgovor na hipoksične promene u mozgu važna karika u lancu mehanizma nastanka IMU [4-7].

Nakon pobuđivanja neutrofilni leukociti se degranulišu, tako da se sadržaj njihovih citoplazmatskih granula može osloboditi u cirkulaciju, zbog čega je i korišćen serum za određivanje hlorinišuće aktivnosti MPO. Nađeno je (Grafik 1a) da je aktivnost MPO u serumu za oko 50% veća u grupi sa IMU u odnosu na kontrolnu grupu (67.2 U/L vs. 92.3 U/L, kod kontrole i kod pacijenata; $p < 0.05$). Iako za sada u literaturi ne postoje podaci o hlorinišućoj aktivnosti ekstracelularne MPO kod pacijenata sa IMU, Cójocar i saradnici su našli za oko 30% veće koncentracije proteina MPO u serumu u akutnoj fazi IMU [11], dok je u jednoj drugoj studiji koncentracija MPO bila dvostruko veća od kontrolnih vrednosti [16].

Malo se međutim zna o uzrocima i posledicama povećanja aktivnosti MPO u serumu pacijenata sa IMU. Aleksandrova i saradnici su pokazali da iako je broj neutrofila bio proporcionalan težini IMU, sposobnost aktivacije, degranulacije i stvaranja oksidanasa nisu odgovarali kliničkoj težini bolesti [15]. U studiji Dominguez i saradnika nije bilo nikakve korelacije koncentracije MPO sa NIHSS skorom, kao pokazateljem kliničke težine bolesti [16]. Ni u našoj studiji nije postojala statistički značajna korelacija između NIHSS skora i MPO aktivnosti, kao ni između MPO aktivnosti i koncentracije hloramina (Tabela 3).

Hloramini su dugoživeći oksidansi koji nastaju dejstvom hipohlorne kiseline na slobodne i proteinski-vezane aminokiseline seruma, tako da mogu nastati i pre nastajanja klinički manifestnog IMU. U našoj je studiji određivana koncentracija ukupnih hloramina, premda je od naročitog značaja hlorinacija aminokiseline taurin. Eksperimentalne studije pokazuju da taurin ispoljava anti-inflamatorno dejstvo i u ishemijski štiti tkivo mozga od oštećenja [17]. Nedavno je pokazano da se taurin u serumu višestruko povećava u prvih 24 sata nakon insulta [18], zbog čega je moguće očekivati i porast koncentracije taurin hloramina kod IMU. U našoj studiji je koncentracija hloramina kod IMU bila veća od kontrolnih vrednosti, ali razlika nije dostigla statističku značajnost (Grafik 1b). Ovi rezultati upućuju da se u akutnoj fazi IMU intenzivira hlorinacija molekula prisutnih u cirkulaciji. Teško je, međutim, proceniti da li je i u kojoj meri došlo do promene koncentracije taurina, zato što su određivani samo ukupni hloramini.

Ispitali smo zatim odnos hlorinišuće aktivnosti MPO i tradicionalnih faktora rizika za IMU (Tabela 3). Poznato je da su dugotrajna dis- i hiperlipidemija faktori rizika za nastanak cerebrovaskularnog insulta. Eksperimentalne studije pokazuju da ishrana bogata holesterolom i hiperholesterolemija pojačavaju stvaranje oksidanasa, tako da čak i u odsustvu aterosklerotičnih lezija izazivaju endotelnu disfunkciju cerebralnih arteriola [19]. Ateroskle-

rotične lezije i endotelna disfunkcija su primarni patofiziološki supstrat IMU. Pri formiranju aterosklerotičnih lezija se iz fagocitnih ćelija koje migriraju u zid krvnog suda oslobađa MPO u ekstracelularni prostor. Prospektivne studije pokazuju da je kod naizgled zdravih osoba povećana koncentracija MPO u serumu prognostički faktor rizika nastanka kardiovaskularnog ili cerebrovaskularnog insulta u naredne 3 godine [20]. Koncentracija MPO u serumu je povećana kod klinički manifestnih kardiovaskularnih bolesti, naročito u slučajevima kod kojih postoji genski polimorfizam ovog enzima [21].

Kod genskog polimorfizma postoji zamena guanina adeninom na položaju 463 proteinskog lanca MPO, što dovodi do pojačane sinteze i visoke aktivnosti enzima, a kod eksperimentalnih životinja izaziva i porast koncentracije glukoze, holesterola i triglicerida u serumu [22]. U našoj studiji je postojala statistički značajna povezanost aktivnosti MPO u serumu i koncentracije triglicerida (Tabela 3), što možda ukazuje na veće prisustvo polimorfnog enzima među pacijentima sa IMU. U jednoj skorijoj kohortnoj studiji nađena je skoro dva puta veća učestalost polimorfne ekspresije MPO kod IMU nego kod zdravih osoba [23], dok je druga studija pokazala povezanost genskog polimorfizma MPO i povećane koncentracije ukupnog holesterola, LDL holesterola i triglicerida [24].

Osim sa koncentracijom triglicerida u serumu, hlorinišuća aktivnost MPO je pokazivala određeni stepen korelacije sa brojem neutrofila u perifernoj krvi ($\rho=0.341$; $p=0.071$) i kliničkim podatkom o prisustvu aritmije/fibrilacije ($\rho=0.316$; $p=0.094$). Od svih fagocitnih ćelija MPO je najviše prisutna upravo u neutrofilima, što verovatno objašnjava korelaciju nađenu u ovoj studiji. Poznato je da se neutrofilni lako aktivnišu i degranulišu u uslovima mehaničkog i „shear“ stresa, a takvi uslovi postoje u cirkulaciji za vreme aritmije i fibrilacije [5, 25]. Iako je povezanost aktivnosti MPO sa poremećajem srčanog ritma u našoj studiji bila slabija, dobijeni rezultati ukazuju da postoje multiple uzročno-posledične veze između tradicionalnih faktora rizika za IMU i hlorinišuće aktivnosti MPO. Naša pilot-studija je bila ograničena na mali broj ispitanika. S obzirom da rezultati ukazuju na moguću ulogu MPO i hlorinacije u patogenezi IMU, potrebno je istraživanje proširiti na veći broj ispitanika.

ZAKLJUČAK

Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da inflamatorni odgovor deluje u sklopu fizičkih, hemijskih i bioloških faktora i doprinosi patogenezi IMU. Aktivnost ekstracelularne MPO mogla bi da predstavlja rezultantu postojanja većeg broja tradicionalnih faktora rizika kod pacijenata sa IMU.

LITERATURA

1. Kostić V. Neurologija. Medicinski fakultet u Beogradu - CIBID, Beograd 2009.
2. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis M. Stroke. *Lancet* 2008; 371: 1612 - 1623.
3. Anderson D, Larson D, Bluhm J, Charipar R, Fiscus L, Hanson M, Larson J, Rabinstein A, Wallace G, Zinkel A. Diagnosis and initial treatment of ischemic stroke. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement. (ICSI); 10th Edition; 2012. 122pp.
4. Breckwoldt MO, Chen JW, Stangenberg L, Aikawa E, Rodriguez E, Qiu S, Moskowitz MA, Weissleder R. Tracking inflammatory response in stroke in vivo by sensing the enzyme myeloperoxidase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 18584 - 18589.
5. Jin R, Yang G, Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. *J Leukoc Biol* 2010; 87: 779 - 789.
6. Kochanek PM, Hallenbeck JM. Polymorphonuclear leukocytes and monocytes/ macrophages in the pathogenesis of cerebral ischemia and stroke. *Stroke* 1992; 23:1367 - 1379.
7. Denes A, Thornton P, Rothwell NJ, Allan SM. Inflammation and brain injury: Acute cerebral ischemia, peripheral and central inflammation. *Brain Behav Inflamm* 2010; 24:708 - 723.
8. Brennan ML, Penn MS, Van Lente P, et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med* 2003; 349: 1595 - 1604.
9. Klebanoff SJ. Myeloperoxidase: friend and foe. *J Leukoc Biol* 2005; 77: 598 - 625.
10. Elkind MS, Cheng J, Rundek T, Boden-Albala B, Sacco RL. Leukocyte count predicts outcome after ischemic stroke: The Northern Manhattan Stroke Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2004; 13: 220 - 227.
11. Cojocaru IM, Cojocaru M, Iliesku J, Bontaru L, Gruban CV, Sfrijan F, Tanasescu R. Plasma myeloperoxidase levels in patients with acute ischemic stroke. *Rom J Intern Med* 2010; 48: 101 - 104.
12. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spikler J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989; 20: 864-870.
13. Dyptbukt JM, Bishop C, Brooks WM, Thong B, Eriksson H, Kettle AJ. A sensitive and selective assay for chloramines production by myeloperoxidase. *Free Radic Biol Med* 2005; 39: 1468-1477.
14. Hawkins CL, Morgan PE, Davies MJ. Quantification of protein modifications by oxidants. *Free Radic Biol Med* 2009; 46: 965-988.
15. Alexandrova ML, Bochev PG, Markova VI, Bechev BG, Popova MA, Danovska MP, Simeonova VK. Changes in phagocyte activity in patients with ischemic stroke. *Luminescence* 2001; 16: 357 - 365.
16. Dominguez C, Delgado P, Vilches A, Martin-Gallan P, Ribo M, Santamarina E, Molina C, Corbeto N, Rodriguez-Sureda V, Rosell A, Alvarez-Sabin J, Montaner J. Oxidative stress after thrombolysis-induced reperfusion in human stroke. *Stroke* 2010; 41: 653-660.
17. Sun M, Zhao Y, Gu Y, Xu C. Anti-inflammatory mechanism of taurine against ischemic stroke is related to down-regulation of PARP and NF- κ B. *Amino Acids* 2012; 42: 1735 - 1747.
18. Ghandforoush-Sattari M, Mashayekhi SO, Nemati M, Ayromlou H. Changes in plasma concentration of taurine in stroke. *Neurosci Lett* 2011; 496: 172 - 175.
19. Kitayama J, Faraci FM, Lentz SR, Heistad DD. Cerebral vascular dysfunction during hypercholesterolemia. *Stroke* 2007; 38: 2136 - 2141.
20. Meuwese MC, Stroes ES, Hazen SL, van Miert JN, Kuivenhoven JA, Schaub RG, Wareham NJ, Luben R, Kastelein JJ, Khaw KT, Boekholdt M. Serum myeloperoxidase levels are associated with future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 159-165.
21. Asselbergs FW, Reynolds WF, Cohen-Tervaert JW, Jessurun GA, Tio RA. Myeloperoxidase polymorphism related to cardiovascular events and coronary heart disease. *Am J Med* 2004; 116: 429 - 430.
22. Castellani LW, Chang JJ, Lusic AJ, Reynolds WF. Transgenic mice express human MPO -463G/A alleles at atherosclerotic lesions, developing hyperlipidemia and obesity in -463G males. *J Lipid Res* 2006; 47: 1366 - 1377.
23. Manso H, Krug T, Sobral J, Albergaria I, Gaspar G, Ferro JM, Oliveira SA, Vicente AM. Variants in the inflammatory IL6 and MPO genes modulate stroke susceptibility through main effects and gene-gene interactions. *J Cerebral Blood Flow Metabol* 2011; 31: 1751-1759.
24. Hoy A, Tregouet D, Leininger-Muller B, Poirier O, Maurice M, Sass C, Siest G, Tiret L, Visvikis S. Serum myeloperoxidase concentration in a healthy population: biological variations, familial resemblance and new genetic polymorphisms. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 780 -786.
25. Mitchell MJ, Lin KS, King MR. Fluid shear stress increases neutrophil activation via platelet-activating factor. *Biophys J* 2014; 106: 2243-2253.

SERUM MYELOPEROXIDASE CHLORINATING ACTIVITY IN ACUTE ISCHEMIC STROKE

Mirić M.¹, Dragojević I.¹, Kisić B.¹, Biševac B.¹, Filipović S.¹, Marjanović J.², Dejanović M.¹¹ Faculty of Medicine Priština (Kosovska Mitrovica)² Health Center Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Beyond traditional risk factors, inflammation is believed to play a role in the development of ischemic stroke (IS). During inflammation neutrophil leukocytes degranulate, thereby releasing the enzyme myeloperoxidase (MPO) into extracellular space. In addition to peroxidase activity, MPO expresses also a chlorinating activity, and catalyzes the formation of hypochlorous acid and long-lived oxidants - chloramines. In this study we assessed serum chlorinating MPO activity and concentration of total chloramines. We included 29 patients with acute IS, aged 69.0 years (64.2 - 78.0) and 25 control subjects without IS, aged 69.0 years (67.0 - 72.0). It was found that neutrophil cell count was higher in IS than in controls (4.56 ± 1.76 vs. $7.74 \pm 3.35 \times 10^9/L$, in control and IS group, respectively; $p < 0.05$). Serum chlorinating MPO activity was also higher in IS group than in controls (67.2 U/L vs. 92.3 U/L, in controls and in patients, respectively; $p < 0.05$). Concentration of total chloramines was higher in IS group than in controls, but the difference did not reach statistical significance ($p=0.178$). MPO activity was significantly correlated with serum triglycerides ($p < 0.05$). There was no statistically significant correlation between chlorinating MPO activity and chloramines ($p=0.402$), while correlations between MPO activity and neutrophil cell count ($p=0.071$), and MPO activity and the presence of arrhythmia ($p=0.094$) were both of borderline significance. These results indicate that MPO may be implicated in pathogenesis of IMU, which could be partly due to chlorination of biologically important molecules within vascular compartment.

Keywords: ischemic stroke, myeloperoxidase, chlorinating activity, chloramines, inflammation

KVANTITATIVNA ANALIZA MAKROFAGA U GINGIVITISU I PARODONTOPATIJI

AUTORI

Marjanović D.¹, Anđelković Z.², Šehalić M.¹, Đorđević N.¹, Stamatović D.¹, Arsić Z.¹.

¹ Stomatološka klinika, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

² Institut za histologiju i embriologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

KORESPONDENT

DRAGAN MARJANOVIĆ

Medicinski fakultet, Interna klinika - Kosovska Mitrovica, Srbija

✉ drmarjanovicdragan@gmail.com

SAŽETAK

Parodontalna bolest (parodontopatija) je hronična inflamatorna bolest u čiju patogenezu su uključene različite ćelije urođenog i stečenog imuniteta, među kojima i makrofagi. Makrofagi su profesionalni fagociti čija je osnovna uloga ingestija i destrukcija mikroorganizama. Pored fagocitoze, ove ćelije su angažovane u produkciji proinflammatoryh citokina i u prezentaciji antigena T-ćelijama, te se smatraju ključnim ćelijama urođenog imunskog odgovora. U našem istraživanju praćena je gustina i distribucija makrofaga u zdravoj i inflamiranoj gingivi sa ciljem da se proceni njihov značaj u patogenezi parodontopatije. Materijal su činile gingivalne biopsije 96 pacijenata svrstanih u 4 grupe: zdrava gingiva, gingivitis, početna parodontopatija i uznapredovala parodontopatija. Za identifikaciju makrofaga korišćena je imunohistohemijska tehnika bojenja zasnovana na upotrebi monoklonskog antitela anti-CD68. Prema našem istraživanju gustina makrofaga je veća u gingivitisu i parodontopatiji u odnosu na zdravu gingivu. Između gingivitisa i parodontopatije nije nađena značajna razlika u gustini makrofaga. Grupisanje makrofaga u blizini delimično viziranih kolagenih vlakana u parodontopatiji ukazuje na njihovu kolagenolitičku aktivnost. Povećanje broja makrofaga u inflamiranoj gingivi može se dovesti u vezu i sa resorpcijom kosti jer se ove ćelije mogu diferencirati u osteoklaste.

Ključne reči: makrofagi, gingiva, gingivitis, parodontopatija, CD68

UVOD

Parodontalna bolest (parodontopatija) je hronična inflamatorna bolest koja pogađa znaćajan deo ljudske populacije i glavni je uzrok gubitka zuba kod odraslih [1]. Umerena parodontopatija javlja se kod 13-57% odraslog stanovništva, a od uznapredovale forme bolesti pati 10-25% populacije [2]. Parodontopatija je uzrokovana patogenom mikroflorom iz biofilma dentalnog plaka [3]. Infekcija u početku zahvata gingivalni epitel i prouzrokuje gingivitis, a zatim se širi i zahvata ćitav potporni aparat zuba progredirajući u parodontopatiju [4]. Inicijalna reakcija na bakterijsku infekciju je lokalna inflamatorna reakcija kojom se aktiviraju ćelije urođenog imuniteta, među kojima važnu ulogu imaju makrofagi [5]. Posle ćelija urođenog imuniteta, u patogenezi parodontopatije uključuju se ćelije i mehanizmi stečenog imuniteta. Preterano agresivan imunski odgovor ne uništava samo patogene bakterije, već dovodi i do oštećenja sopstvenog gingivalnog tkiva i do resorpcije kosti.

Makrofagi su profesionalni fagociti čija osnovna uloga je ingestija i destrukcija mikroba [6]. Oni na svojoj plazmalemi poseduju receptore, oznaćene kao TLR (engl. Toll-like receptors), kojima prepoznaju lipopolisaharide iz ćelijskog zida periodontopatogenih bakterija, kao što su *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* itd. [7, 8]. TLR ućestvuju u signalnoj transdukciji i aktivaciji makrofaga

[7]. Aktivirani makrofagi luće niz proinflammatoryh citokina koji izazvaju disbalans između osteoblasta i osteoklasta, što rezultuje resorpcijom alveolarne kosti [9]. Pored toga, makrofagi luće i enzime sa kolagenolitićkim potencijalom čime doprinose destrukciji gingivalnog tkiva [5]. Uloga makrofaga u patogenezi parodontopatije praćena je u nekoliko istraživanja, ali njihov znaćaj u zaštitu i destrukciji potpornog aparata zuba nije dovoljno rasvetljen.

CILJ RADA

U istraživanju je praćena distribucije i gustina makrofaga u različitim fazama parodontalne bolesti sa ciljem da se proceni znaćaj ove ćelijske populacije u imunskom odgovoru i pratećoj tkivnoj destrukciji.

MATERIJAL I METODE

Istraćivanjem je obuhvaćeno 96 osoba starosti od 13 do 68 godina. Kod svakog pacijenta raćena je gingivalna biopsija pri ekstrakciji zuba iz ortodontskih razloga ili usled parodontopatije. Klinićki stadijum bolesti procenjan je na osnovu sledećih indeksa: CPITN (Community parodontal index of treatment needs) [10], Loe-Silness gingivalni indeks [11], Mühlemenn-Sulucs Bleeding indeks [12], Silnes-Loe plak indeks [13]. Dubina parodontalnog

džepa merena je sondom sa kuglicom. Prema preporuci američke akademije za periodontologiju [14], uzorci gingive razvrstani su u 4 grupe:

A. grupa I - zdrava gingiva (11 uzoraka od osoba sa zdravom gingivom bez krvarenja, otoka ili zapaljenja i sa uobičajenom dubinom gingivalnog žleba)

B. grupa II - gingivitis (18 tkivnih uzoraka od pacijenata kod kojih je zapaženo crvenilo, otok i krvarenje na marginama gingive, bez vertikalne resorpcije alveolarne kosti i bez produbljivanja gingivalnog džepa)

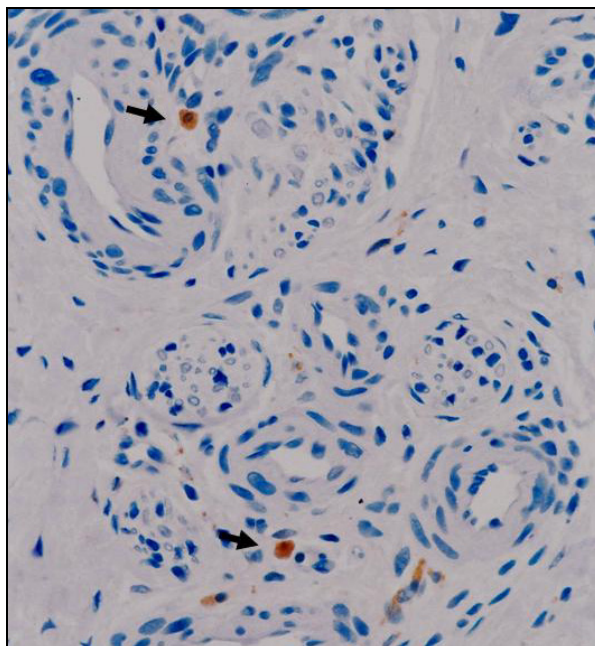
C. grupa III - umerena parodontopatija (36 uzoraka kod pacijenata sa vertikalnom koštanom resorpcijom do 50% i parodontalnim džepom dubine do 6 mm)

D. grupa IV - izražena ili uznapredovala parodontopatija (31 uzorak kod pacijenata sa vertikalnom koštanom resorpcijom preko 50% i parodontalnim džepom dubine iznad 6 mm).

Isečki tkiva ispirani su u fiziološkom rastvoru, fiksirani u 10% formalinu, dehidratirani u rastućim koncentracijama alkohola, prosvetljeni u ksilolu i kalupljeni u parafinu. Aktivnost endogenih peptidaza suzbijena je inkubacijom u 3% vodonik-peroksidu u trajanju od 5 minuta, a demaskiranje antigena izvršeno je petnaestominutnim kuvanjem u citratnom puferu pH 6,0. Tkivni preseči su zatim inkubirani 1 čas sa monoklonskim antitelom anti-CD68 koje služi kao specifični marker za identifikaciju makrofaga. Sekundarno bojenje vršeno je kitom LSAB2 (Dako, Denmark) na sobnoj temperaturi u trajanju od 30 minuta. Kao hromogen korišten je 3,3'-diaminobenzidin (DAB), a za kontrastno bojenje korišten je Mayerov hematoksilin [15]. CD68-pozitivne (CD68+) ćelije identifikovane su na osnovu braon prebojenosti ćelijske membrane i citoplazme. Kvantitativna evaluacija CD68+ ćelija vršeno je pomoću prethodno kalibrisane mrežice površine 0,0145 mm² na uvećanju mikroskopa od 400 puta. Mrežica je prevlačena preko čitavog tkivnog uzorka od čije površine je zavisio broj merenja. Za svaki uzorak određivan je prosečan broj ćelija po površini mrežice, a zatim je ta vrednost deljena brojem 0,0145 da bi se dobio prosečan broj ćelija po mm² površine gingivalnog tkiva. Statistička analiza sprovedena je uz pomoć računara korišćenjem MS Office Excel programa. Gustina makrofaga po jedinici površine (mm²) izražavana je srednjom vrednošću ± standardna devijacija. Testiranje statističke značajnosti razlike srednjih vrednosti broja makrofaga po mm² gingivalnog tkiva između istraživanih grupa vršeno je Studentovim t-testom.

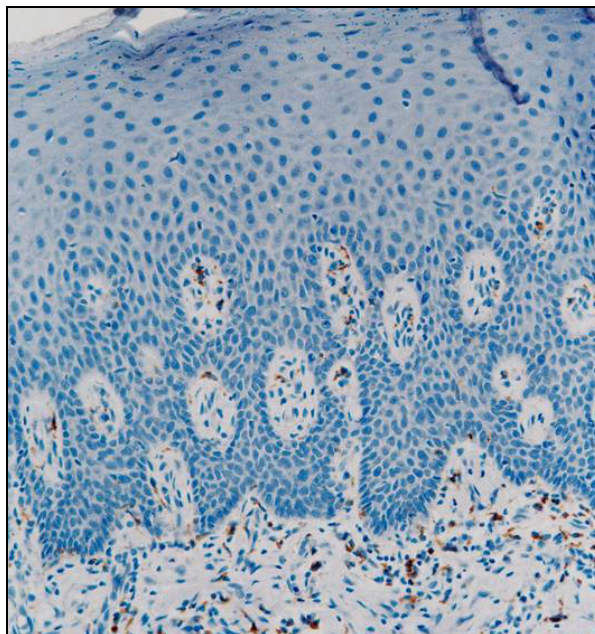
REZULTATI

Za detekciju makrofaga korišćena su anti-68 monoklonska antitela. U zdravoj gingivi zapaljenjske ćelije su inače malobrojne, a makrofagi su rasejani po čitavom vezivu i po pravilu se javljaju kao pojedinačne ćelije. CD68+ ćelije se nešto češće zatiču u gingivalnim papilama i perivaskularnim prostorima (slika 1), a naročito u infiltratima uz pripojni epitel, gde se mogu naći i u manjim grupicama od po dve do pet ćelija. Takođe, makrofagi se neretko viđaju u neposrednom kontaktu sa epitelnom bazalnom laminom ili među snopovima kolagenih vlakana.



Slika 1. Dva makrofaga (strelice) u blizini krvnih sudova u zdravoj gingivi. CD68, 400x

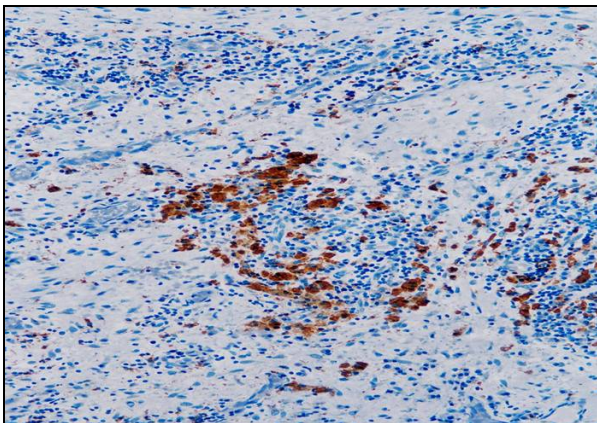
U gingivitisu je broj makrofaga primetno veći nego u zdravoj gingivi, proporcionalno povećanju brojnosti zapaljenjskih ćelija. Njihova koncentracija je najveća u samim zapaljenjskim infiltratima, ali im je broj povećan i u vezivnim papilama i subepitelnom pojasu (slika 2). Nešto veći broj makrofaga registruje se i u fibroznom vezivu gingive, gde su kolageni snopovi dobro očuvani. U oralnom epitelu gingive makrofaga praktično nema, dok se u pripojnom i sulkusnom epitelu mogu uočiti.



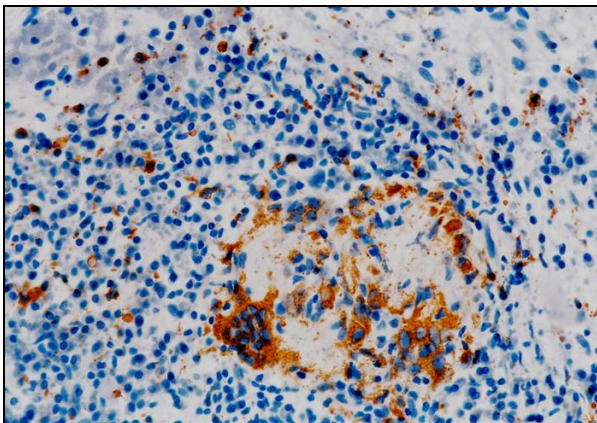
Slika 2. U papilama i subepitelnom vezivu gingive u gingivitisu zapaža se umeren broj makrofaga (braon boja). CD68, 200x

U istraživanim uzorcima početne i uznapredovale parodontopatije distribucija i brojnost makrofaga poka-

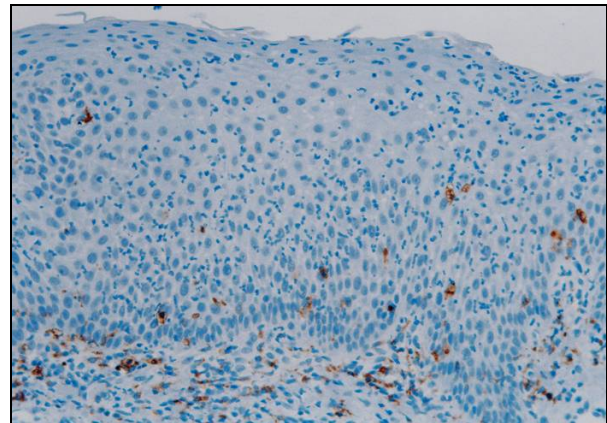
zuzu izvesne varijacije, mada u osnovi ispoljavaju slična svojstva kao u gingivitisu. U većini žarišta makrofagi su pojedinačni, ravnomerno raspoređeni po čitavom žarištu i prisutni su u niskom procentu. Samo u redim slučajevima oni čine značajan procenat među zapaljenjskim ćelijama, ali ni tada nisu dominantna ćelijska populacija (slika 3). Pojedininim uzoracima primećena je neobično visoka koncentracija makrofaga unutar ili okolo ostataka kolagena prisutnog u središtu zapaljenjskih infiltrata (slika 4). I van zapaljenjskih infiltrata makrofagi se pokatkad mogu naći u većem broju okolo pojedinih kolagenih snopova. Gustina i distribucija CD68+ ćelija u vezivnim papilama, kolagenim snopovima i epitelu gingive kod parodontopatije je ista kao u gingivitisu, izuzev što su u tri uzorka zapaženi makrofagi i u oralnom epitelu (slika 5).



Slika 3. Zapaljenjsko žarište u centru slike sadrži velik broj makrofaga koji formiraju manje grupice. Uznappedovala parodontopatija, CD68, 200x



Slika 4. Visoka koncentracija makrofaga u središtu zapaljenjskog infiltrata okolo i unutar kolagenih snopova. Početna parodontopatija, CD68, 400x



Slika 5. U bazalnom i spinoznom sloju oralnog epitela gingive u uznapredovaloj parodontopatiji zapažaju se pojedinačni makrofagi. CD68, 200

Najveći srednji broj makrofaga nađen je u grupi sa početnom parodontopatijom ($164,75 \pm 78,62$), a najniži u zdravoj gingivi ($51,43 \pm 19,42$) (tabela 1). U odnosu na zdravu gingivu broj makrofaga viši je u grupi sa uznapredovalom parodontopatijom ($p < 0,05$), gingivitisom ($p < 0,01$), a posebno sa početnom parodontopatijom ($p < 0,001$). Između gingivitisa i parodontopatije nije nađena statistička razlika u broju makrofaga, kao ni između dve forme parodontopatije. Procentualno učešće makrofaga u ukupnom broju ćelija najveće je u grupi sa gingivitisom, ali bez statističke značajnosti u odnosu na ostale grupe (tabela 2).

DISKUSIJA

Uloga makrofaga u patogenezi parodontopatije je neosporna. Ove ćelije stvaraju niz citokina i prezentuju antigene T-ćelijama [16]. Aktivirani makrofagi su ključne ćelije urođenog imuniteta. Oni proizvode proinflammatory citokine koji pojačavaju stepen fagocitoze i u velikom broju slučajeva vode uspešnoj eliminaciji patogena [17]. Ipak, potpuna eliminacija patogena često zahteva učešće antigen-specifičnih T- i B- ćelija. Mehanizmi urođenog i stečenog imunskog odgovora su stoga okarakterisani kao međuzavisni [17]. Ćelije urođenog imunskog odgovora utiču na diferencijaciju T- ćelija na dva načina - menjanjem spektra citokina u tkivima ili uticajem na diferenciraju antigen-specifičnih T-ćelija u drenirajućim limfnim čvorovima [18].

Interesantno da je da postoji svega nekoliko istraživanja u kojima je praćen značaj makrofaga u parodontopatiji. Zadeh i sar. [19] su pokazali da *A. actinomycetemcomitans* i *P. Gingivalis* aktiviraju monocite i makrofage podržujući ih na sekreciju proinflammatory medijatora zapaljenja, dok su Chapple i sar. [20] ustanovili da u uznapredovalom periodontitisu ne postoji pove-

Tabela 1. Broj makrofaga po mm² veziva gingive u ispitivanim grupama

Grupa	N	X	SD	95% CI	Min	Max	CV
Zdrava gingiva	11	51,43	19,42	33,47 - 69,38	30	87	37,75
Gingivitis	18	124,00	62,90	^a 57,99 - 190,01	73	246	50,72
Početna parodontopatija	36	164,75	78,62	^a 114,80 - 214,70	41	268	47,72
Uznappedovala parodontopatija	31	143,57	87,21	^a 62,91 - 224,23	49	281	60,75

a - vs zdrava gingiva

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

Tabela 2. Procentualno učešće makrofaga u ukupnom broju ćelija u ispitivanim grupama (%)

Grupa	N	X	SD	95%	CI	Min	Max	CV
Zdrava gingiva	11	6,32	1,48	4,95	7,69	4,34	8,54	23,46
Gingivitis	18	8,71	3,73	4,79	12,62	5,55	13,46	42,87
Početna parodontopatija	36	7,59	3,55	5,33	9,85	1,76	13,53	46,80
Uznapredovala parodontopatija	31	5,89	1,67	4,34	7,44	4,00	8,74	28,44

ćanje broja i aktivnosti makrofaga u odnosu na tkivo sa minimalnim zapaljenjem. I u drugim istraživanjima negira se stimulatívni efekat periodontalnih patogena na ćelije monocitno-makrofagne linije. Pokazano je da P. gingivalis utiče na migraciju i aktivaciju makrofaga inhibirajući produkciju monocitnog hemoatraktant proteina-1 (MCP-1), jednog od glavnih hemokina monocitno-makrofagne loze [21]. Ovi rezultati ukazuju da makrofagi mogu imati protektivne efekte u stabilnim lezijama, ali da ti efekti iščezavaju u uznapredovalim destruktivnim lezijama [18]. Međutim, rezultati Younesa i sar. [22] svedoče o permanentnom povećanju broja makrofaga počev od gingivitisa, preko umerene parodontopatije do uznapredovale parodontopatije. Slične rezultate ranije su prezentovali Taubman i sar. [23] i Seymour [24]. Lappin i sar. [25] izvestili su o signifikantnoj promeni odnosa makrofagi/T-ćelije u korist makrofaga u adultnom periodontitisu, što bi značilo da su ove ćelije itekako uključene u klinički tok periodontalne bolesti. Zappa i sar. [26] ustanovili su da je broj makrofaga veći u aktivnim periodontalnim lezijama nego u inaktivnim, dok su Grenier i Grignon [27] izneli pretpostavku da ove ćelije imaju presudan uticaj na progresiju bolesti iz akutne u hroničnu fazu. Produkcijom proinflammatoryh citokina, prvenstveno interleukina-1 β i faktora nekroze tumora, makrofagi stimulišu akciju celularnog imuniteta pospesujući inflamatornu kaskadu, čime indirektno mogu doprineti tkivnoj destrukciji [27]. Pored toga, pod uticajem faktora nekroze tumora- α (TNF- α) makrofagi se mogu difereenciraju u osteoklaste i na taj način doprineti koštanoj resorpciji [28].

U našem istraživanju ustanovljeno je da vezivo zdrave gingive sadrži prosečno $51,43 \pm 19,42$ makrofaga po milimetru kvadratnom površine, dok je u svim ostalim istraživanim grupama gustina ovih ćelija značajno veća, pri čemu je najveća koncentracija makrofaga zabeležena u početnoj parodontopatiji. Interesantno da između gingivitisa, početne i uznapredovale parodontopatije nije registrovana značajna razlika u koncentraciji makrofaga, a u procentualnoj zastupljenosti ovih ćelija nisu nađene značajne razlike među ispitivanim grupama. Povećan broj makrofaga u gingivitisu i parodontopatiji može se dovesti u vezu sa povećanom destrukcijom ekstracelularnog matriksa i potrebom da se njegovi ostaci uklone. Međutim, da bi se procenio značaj makrofaga u zaštiti i destrukciji gingivalnog tkiva, pored broja neophodno je utvrditi i aktivnost ovih ćelija. Poznato je da makrofagi produkuju brojne citokine [29], proteinaze [30] i slobodne radikale kiseonika [31] koji mogu doprineti degradaciji vezivnog tkiva [23]. U tom kontekstu naročito su važne matriksne metaloproteinaze, kao potentni medijatori tkivne destrukcije [32], i proinflammatoryh ci-

tokini IL-1 β , TNF- α i IL-17 [33, 34], koji su u vezi sa permanentnom hiperekspresijom matriksnih metaloproteinaza [35]. Beklen i sar. [29] ustanovili su da je u periodontitisu povećana imunoreaktivnost na IL-1 β , TNF- α i IL-17 u odnosu na zdravu gingivu, kao i da su pomenuti citokini lokalizovani prvenstveno u makrofagima, fibroblastima, epitelnim i endotelnim ćelijama. Ujedno, isti autori su demonstrirali da su matriksne proteinaze MMP-1 (kolagenaza) i MMP-3 (stromelizin) dominantno lokalizovane u gingivalnim makrofagima i fibroblastima, na osnovu čega se ove ćelije mogu smatrati i najodgovornijim za tkivnu destrukciju. Ovu pretpostavku potvrđuju i zapažanja Younesa i sar. [22] da broj CD68+ ćelija pozitivno koreliše sa kliničkom težinom parodontopatije i stepenom kolagenolize.

ZAKLJUČAK

U našem istraživanju u gingivitisu i parodontopatiji je zabeležena povećana gustina makrofaga u gingivalnom vezivu u odnosu na zdravu gingivu, ali je nepromenjena njihova procentualna zastupljenost u odnosu na sveukupan broj ćelija u vezivu. Između gingivitisa i parodontopatije nije nađena značajna razlika u gustini makrofaga. U zdravoj gingivi makrofagi su prisutni kao pojedinačne ćelije, a u parodontopatiji se mogu naći u manjim grupicama u blizini kolagenih vlakana podvrnutih kolagenolizi, što ukazuje na njihov kolagenolitički potencijal. Povećanje broja makrofaga u inflamiranoj gingivi može se dovesti u vezu i sa resorpcijom kosti zato što se ove ćelije mogu diferencirati u osteoklaste.

LITERATURA

1. Pihlstrom BL, Tabak L. The National Institute of Dental and Craniofacial Research: research for the practicing dentist. *J American Dental Association*. 2005;136(6):728-37.
2. Rylev M, Kilian M. Prevalence and distribution of principal periodontal pathogens worldwide. *J Clin Periodontol*. 2008; 35:346-61.
3. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet*. 2005;366:1809-20.
4. Listgarten MA. Pathogenesis of periodontitis. *J Clin Periodontol*. 1986;13(5):418-430.
5. Kayal RA. The Role of Osteoimmunology in Periodontal Disease. *Biomed Res Int* 2013. 2013:e12.
6. Eddie WK, Sokolovska A, Charriere GM, Boyer L, Dejardin S, Cappillino MP et al. Phagocytosis and Phagosome Acidification Are Required for Pathogen Processing and MyD88-Dependent Responses to *Staphylococcus aureus*. *J Immunol*. 2010; 84:7071-7081.
7. Yoshimura A, Kaneko T, Kato Y, Golenbock DT, Hara Y. Lipopolysaccharides from Periodontopathic Bacteria *Porphyromonas gingivalis* and *Capnocytophaga ochracea* Are Antagonists for Human Toll-Like Receptor 4. *Infect Immun*. 2002;70(1):218-25.
8. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*. 2006;124:783-801.
9. Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol*. 2003;74:391-401.
10. Ainamo J, Barmes D, Beagrie G, Cutress T, Martin GJ, Sardo-Infirri J et al. Development of the World Health Organization (WHO) Community Parodontal Index of Treatment Needs (CPI-TN). *Int Dent J*. 1982;32:281-6.
11. Loe H, Silness J. Parodontal disease in pregnancy. I. prevalence and severity. *Acta Odontol Scand*. 1963;21:533-51.
12. Mühlemann HR, Son S. Gingival sulcus bleeding - a leading symptom in initial gingivitis. *Helv Odontol Acta*. 1971;15(2):107-13.
13. Silness J, Loe H. Parodontal disease in pregnancy. II. correlation between oral hygiene and parodontal condition. *Acta Odontol Scand*. 1964;22:121-35.
14. Armitage GC. Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2004;34:921-6.
15. Sheibani K, Tubbs RR. Enzyme immunohistochemistry: Technical aspects. *Semin Diagn Pathol*. 1984;1:235-50.
16. Dennison DK, Van Dyke TE. The acute inflammatory response and the role of phagocytic cells in periodontal health and disease. *Periodontol 2000*. 1997;14:54-78.
17. Trinchieri G. Cytokines acting on or secreted by macrophages during intracellular infection (IL-10, IL-12, IFN-gamma). *Curr Opin Immunol*. 1997; 9(1):17-23.
18. Gemmell E, Yamazaki K, Seymour GJ. Destructive periodontitis lesions are determined by the nature of the lymphocytic response. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2002;13:17-34.
19. Zadeh HH, Nichols FC, Miyasaki KT. The role of the cell-mediated immune response to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* in periodontitis. *Periodontol 2000*. 1999;20:239-88.
20. Chapple CC, Srivastava M, Hunter N. Failure of macrophage activation in destructive periodontal disease. *J Pathol*. 1998;186:281-6.
21. Gemmell E, Grieco DA, Seymour GJ. Chemokine expression in *Porphyromonas gingivalis*-specific T-cell lines. *Oral Microbiol Immunol*. 2000;15:166-71.
22. Younes R, Ghorra C, Khalife S, Igondjo-Tchen-Changotade S, Yousfi M et al. Pertinent cell population to characterize periodontal disease. *Tissue Cell*. 2009;41:141-50.
23. Taubman MA, Stoufi ED, Ebersole JL, Smith DJ. Phenotypic studies of cells from periodontal disease tissues. *J Periodontol Res*. 1982;19:587-90.
24. Seymour GJ. Importance of the host response in the periodontium. *J Clin Periodontol*. 1991;18:412-6.
25. Lappin DF, Macleod C, Kerr A, Mitchell T, Kinane DF. Anti-inflammatory cytokine IL-10 and T cell cytokine profile in periodontitis granulation tissue. *Clin Exp Immunol*. 2001; 123:294-300.
26. Zappa U, Reinking-Zappa M, Graf H, Espeland M. Cell populations and episodic periodontal attachment loss in humans. *J Clin Periodontol*. 1991;18(7):508-15.
27. Grenier D, Grignon L. Response of human macrophage-like cells to stimulation by *Fusobacterium nucleatum* ssp. *nucleatum* lipopolysaccharide. *Oral Microbiol Immunol*. 2006;21(3):190-6.
28. Lam J, Takeshita S, Barker JE, Kanagawa O, Ross FP, Teitelbaum SL. TNF- α induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J Clin Invest*. 2000;106(12):1481-8.
29. Beklen A, Ainola M, Hukkanen M, Gürkan C, Sorsa T et al. MMPs, IL-1, and TNF are regulated by IL-17 in periodontitis. *J Dent Res*. 2007;86(4):347-51.
30. Wallace AM, Sandford AJ, English JC, Burkett KM, Li H et al. Matrix metalloproteinase expression by human alveolar macrophages in relation to emphysema. *COPD*. 2008;5:13-23.

31. Persson YA, Blomgran-Julinder R, Rahman S, Zheng L, Stendahl O. Mycobacterium tuberculosis-induced apoptotic neutrophils trigger a proinflammatory response in macrophages through release of heat shock protein 72, acting in synergy with the bacteria. *Microbes Infect.* 2008;10(3):233-40.
32. Birkedal-Hansen H, Moore WG, Bodden MK, Windsor LJ, Birkedal-Hansen B et al. Matrix metalloproteinases: a review. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1993;4:197-250.
33. Yao Z, Painter SL, Fanslow WC, Ulrich D, Macduff BM et al. Human IL-17: a novel cytokine derived from T cells. *J Immunol.* 1995;155:5483-6.
34. Jovanovic DV, Di Battista JA, Martel-Pelletier J, Jolicoeur FC, He Y et al. IL-17 stimulates the production and expression of proinflammatory cytokines, IL-beta and TNF-alpha, by human macrophages. *J Immunol.* 1998;160:3513-21.
35. Liacini A, Sylvester J, Li WQ, Zafarullah M. Mithramycin downregulates proinflammatory cytokine-induced matrix metalloproteinase gene expression in articular chondrocytes. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:R777-83.

ENGLISH

QUANTITATIVE ANALYSIS OF MACROPHAGES IN GINGIVITIS AND PERIODONTAL DISEASE

Marjanović D.¹, Anđelković Z.², Šehalić M.¹, Đorđević N.¹, Stamatović D.¹, Arsić Z.¹.

¹ Clinic for stomatology, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

² Institut for histology and embryology, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Periodontal disease is a chronic inflammatory disease, the pathogenesis of which involves different innate immune system as well as adaptive immune system cells, including macrophages. Macrophages are professional phagocytes whose primary role is ingestion and destruction of microorganisms. Apart from phagocytosis, these cells are engaged in production of proinflammatory cytokines and antigen presentation to T cells, and therefore are considered to be the key cells of the innate immune response. Our study focused on distribution and density of macrophages in healthy and inflamed gingiva with the purpose of evaluating their relevance to pathogenesis of periodontal disease. The material used for this purpose were gingival biopsies taken from 96 patients assorted in 4 groups: the healthy gingiva, gingivitis, moderate periodontal disease and severe periodontal disease. The immunohistochemical staining method based on the use of monoclonal antibodies anti-CD68 was used for identification of macrophages. Our study showed that the density of macrophages is higher in gingivitis and periodontal disease compared to healthy gingiva. There were no significant differences found regarding the density of macrophages in gingivitis and periodontal disease. Grouping of macrophage populations close to partially lysed collagen fibers in periodontal disease indicates their collagenic activity. The increase in the number of macrophages in inflamed gingival tissue could be linked to bone resorption due to the fact that these cells are capable of differentiating into osteoclasts.

Keywords: macrophages, gingiva, gingivitis, periodontal disease, CD68

DA LI JE HIPERTENZIJA, U DECE KOJA SU NA TERAPIJI HRONIČNOM HEMODIJALIZOM, PRESUDNA ZA NASTANAK HIPERTROFIJE SRCA?

AUTORI

Šulović Lj.

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica

SAŽETAK

Kardiovaskularne komplikacije su najznačajniji uzrok mortaliteta i morbiditeta dece sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom koja se leče hemodijalizom. Arterijska hipertenzija je jedan od glavnih kardiovaskularnih faktora rizika u ovoj populaciji. Cilj rada je bio da se kod dece koja su na hroničnoj hemodijalizi ispita prevalenca hipertenzije i prikažu vrednosti arterijskog pritiska pre i posle dijaliznog tretmana, kao i korelacija krvnog pritiska sa masom leve komore (LVM). Istraživanjem je obuhvaćeno 20-toro dece koja su na programu hronične hemodijalize u Univerzitetској dečjoj klinici u Beogradu (UDK) i 20-toro zdrave dece, kontrolne grupe. Krvni pritisak je meren živinim sfingomanometrom pre i posle dijaliznog tretmana. Masa leve komore merena je ehokardiografski pre i posle HD i indexirana je prema telesnoj visini po m^{2.7}. Prevalenca povišenog arterijskog pritiska kod dece na HD je 62% i značano se razlikuje u odnosu na kontrolnu grupu (p<0.001). Vrednosti krvnog pritiska (sistolne i dijastolne) su statistički značajno niže nakon dijaliznog tretmana (p<0.05). Nakon HD vrednosti arterijsko krvnog pritiska su statistički značajno viši u odnosu na vrednosti kod zdrave dece (p<0.05). 60% dece na HD ima hipertrofiju leve komore (LVMI>51g/m^{2.7}) i statistički se značano razlikuju u odnosu na kontrolnu grupu (p<0.001). Korelacija između Indexa mase leve komore i vrednosti krvnog pritiska je linearna ali nije bila statistički značajna. Činjenica da arterijska hipertenzija ne kolerira značajno sa masom leve komore sugerise da na porast mase leve komore sem povišenog krvnog pritiska utiču i drugi kardiovaskularni faktori rizika.

Кljučne reči: Krvni pritisak, mase leve komore, hemodijaliza, deca.

UVOD

Teško je tačno definisati hipertenzivni status kod dijalizirane dece zbog čestih promena volumena cirkulišuće tečnosti i promena dnevno-noćnog ritma [1,2,3]. Koristeći ambulantni monitoring nađeno je da je hipertenzija češća kod dece koja su tretirana peritonealnom dijalizom nego onih koji su na tretmanu hemodijalizom (70% vs 30%) [2].

Dva glavna patogenetska mehanizma hipertenzije, pre i posle početka dijaliznog tretmana, su hipervolemija i vazokonstrikcija [3,4].

Volumno predopterećenje (preload) je odgovorno za mnoge slučajeve hipertenzije. Ono je povezano sa retencijom soli i vode kao i smanjenjem mehanizma za ekskreciju natrijuma.

Vazokonstrikcija, odnosno povećanje perifernog vaskularnog otpora, može da bude rezultat aktivacije simpatičkog nervnog sistema ili vazokonstriktora endotelijalnog porekla (npr. Endotelin-1) što vodi povećanju sistemske vaskularne rezistencije. Drugi mogući mehanizmi su smanjenje produkcije vazodilatatora (npr. NO), povećanje vaskularne rigidnosti zbog povećanja glikolizacije kolagena, koja vodi smanjenju compliance arterija, povećanju intracelularnog kalcijuma (npr. hiperparatireoidizam) [4,5].

Važna uloga hipervolemije pri nastajanju hipertenzije kod pacijenata sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom je ilustrovana u radovima Charra i sar. [6] koji su uspeali da redukuju upotrebu antihipertenzivnih lekova i smanje srčani mortalitet kod odraslih pacijenata na dijalizi primenom duge i spore hemodijalize sa redukcijom unosa soli.

U predijaliznoj fazi hronične bubrežne insuficijencije vrednosti krvnog pritiska su zavisne od progresije bubrežne bolesti [8,9]. Iako hipertenzija nije primarni faktor preživljavanja kod adultnih pacijenata na dijalizi, važnost kontrole krvnog pritiska za progresiju hronične bubrežne insuficijencije (HBI) je dobro dokumentovana u mnogim studijama koje su pokazale značajno odlaganje dalje redukcije glomerularne filtracije (GRF) kod pacijenata koji primaju antihipertenzivnu terapiju [3,4,5]. Osetljivost oštećenih bubrega, čak i na malo povećanje krvnog pritiska, dovodi do poremećaja autoregulacije renalne cirkulacije, koja se karakterise primetnom aferentnom vazodilatacijom, koja povećava sistemski krvni pritisak, što utiče na glomerularnu filtraciju i rezultuje glomerularnu hipertenziju. Još je sporno pitanje da li hipertenzija per se, u odsustvu primarne renalne bolesti, oštećuje bubrege kao target organe i time vodi u HBI (benigna nefroangioskleroza). Nezavisno od hipertenzije progresija HBI je ubrzana postojanjem vaskularnih lezija

KORESPONDENT

LJILJANA ŠULOVIĆ

Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica

✉ sulovic@ptt.rs

(arteriolarna hijalinoza, proliferacija intime arterija), što vodi regionalnoj ishemiji i čestoj aktivaciji renin-angiotenzin sistema [7,8].

CILJ RADA

Cilj rada je da se prikažu vrednosti arterijskog pritiska, sistolnog i dijastolnog u dece pre i posle dijaliznog tretmana:

- Da se prikaže prevalenca hipertrofije leve komore u dece na hroničnoj hemodijalizi,
- Da se prikaže značajnost korelacije između mase leve komore i vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska..

MATERIJAL I METODE

Istraživanjem je obuhvaćeno 20-toro dece koja su na programu hronične hemodijalize u Univerzitetnoj dečjoj klinici u Beogradu (UDK).

Kao kontrolna grupa (N=20) ispitivana su zdrava deca koja su pregledana u kardiološkoj ambulanti UDK. Izabrana su deca sličnog pola, uzrasta i telesne površine kao i deca koja su hemodijalizirana.

Hemodijaliza je obavljana tri puta nedeljno u trajanju od 3 do 4,5 h po jednom dijaliznom tretmanu. Nijedan hemodijalizirani pacijent nije imao kliničke znake infekcije, tešku valvularnu manu, znake kongestivne srčane insuficijencije, kao ni kliničke i elektokardiografske znake miokarditisa. Pacijenti nisu primali krvne produkte ni duge tečnost tokom ispitivanja. Pacijenti kojima je urađena transplantacija bubrega nisu uključivani u studiju.

Kod svih ispitanika su određivani osnovni antropometrijski parametri: telesna visina, telesna težina i telesna površina, na osnovu kojih je definisana vrednost body mass indexa (BMI) po sledećoj formuli:

$$\text{BMI} = \text{Telesna težina (kg)} / \text{Telesna visina}^2 (\text{m}^2)$$

Krvni pritisak je meren živinim sfigomanometrom neposredno pre i posle ehokardiografskih ispitivanja, koristeći srednju vrednost tri uzstopna merenja u razmaku od 10 min.

Hipertenzija je definisana kao arterijski krvni pritisak iznad 90 odnosno 95th za uzrast, pol i visinu [8].

Kod svih hemodijaliziranih ispitanika su urađena

ehokardiografska merenja 1 h pre hemodijalize i 1 h posle dijaliznog tretmana. Ista ehokardiografska ispitivanja vršena su i u kontrolnoj grupi.

Standardne ehokardiografske tehnike kod sve dece su urađeni na aparatu Aspen (Acuson) multifrekventnim sondama od 2,5 do 4 i od 5 do 7 MHz. Sva merenja su urađena po preporukama American Society of Echocardiography (ASE) [9].

Masa leve komore je merena dvodimenzionalno i M mod tehnikom po kriterijumima Američkog ehokardiografskog društva. Izračunavanje mase leve komore u M modu zahtevalo je sledeća merenja: dijastolni prečnik, debljinu zadnjeg zida, debljinu intraventrikularnog septuma.

Za izračunavanje Mase leve komore korišćene su formule po Devereux-u i Reicheks- u, po ASE konvenciji [10,11]

$$\text{LVM (ASE)}: 0.8 (1.04 ([\text{LVD}+\text{ZZ}+\text{IVS}]^3 - [\text{LVD}]^3))+0,6 \text{ g.}$$

Hipertrofija Leve komore (HLV) definisana je kao Index mase leve komore $>51 \text{ g/m}^2$ za decu iznad 5-te godine života ili za decu ispod 5 godine vrednosti mase leve komore iznad 95th u odnosu na uzrast, visinu i pol [12,13].

Statistička analiza

Za analizu primarnih podataka koriscene su deskriptivne statističke metode i metode za testiranje statističkih hipoteza. Od deskriptivnih statističkih metoda koristili smo mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana), mere varijabiliteta (standardna devijacija i opseg), i relativne brojeve (pokazatelji strukture). Od metoda za testiranje statističkih hipoteza korišćeni su T-test za nezavisne uzorke, T-test za zavisne uzorke i Spirmanova korelacija ranga. Za statističku obradu koriscen je softverski paket SPSS 21. Statističke hipoteze su testirane na nivou statističke značajnosti od 0.05.

REZULTATI

Hemodijaliziranu grupu činilo je deset dečaka i deset devojčica, dok je u kontrolnoj grupi bilo 13 dečaka i 7 devojčica. Srednja vrednost uzrasta hemodijaliziranih iznosila je $12,8 \pm 4,19$ god. dok je srednja vrednost kontrolne grupe iznosila $10,62 \pm 3,56$. Srednja vrednost telesne površine hemodijaliziranih iznosila je $1,17 \pm 0,32$, a

Tabela 1. Deskriptivne karakteristike hemodijaliziranih pacijenata i zdrave dece

	HD		Zdravi		p
	Aritmetička sredina	SD	Aritmetička sredina	SD	
Uzrast/god.	12,8	4.19	10,62	3.56	0.069
TM (kg)	35.50	13.57	34.78	14.94	0.739
Visina (cm)	137.80	21.27	140.60	20.64	0.675
Tel. Povrsina/m ²	1.17	0.32	1.16	0.31	0.858

Tabela 2. Srednje vrednosti arterijskog pritiska po grupama

Parametar	Grupa	Sistola		Dijastola		Sistola		Dijastola	
		Sr.vr.	SD	Sr.vr.	SD	max	min	max	min
TA/ mmHg	Pre HD	130.25	16.87	90.10	15.10	175.3	86.1	86.5	60
	Posle HD	118.65	13.42	81.25	12.92	150.5	80.3	90.1	55
	Zdravi	90.4	13.24	67.2	10.51	128.2	75.2	80,5	50.1

SD standardna devijacija, Srednja vrednost, TA arterijska tenzija, HD hemodijaliza

srednja vrednost telesne površine kontrolne grupe iznosila je $1,16 \pm 0,31$. Osnovne deskriptivne karakteristike hemodijalizirane i zdrave dece nisu se statistički značajno razlikovale što je potvrđuje dobrot odabir kontrolne grupe ($p > 0,05$). (Tabela 1).

Telesna težina hemodijalizirane dece očekivano se menjala nakon dijaliznog tretmana. Dece su nakon dijalize u proseku gubila oko 1,5 kg ($p < 0,05$).

U grupi dece pre dijaliznog tretmana srednja vrednost TA (sistolna i dijastolna) je očekivano bila najviša i značajno se razlikovala u odnosu na kontrolnu grupu ($p = 0,000^*$). Vrednosti TA (sistolne i dijastolne) kod dece pre i posle HD su se statistički značajno razlikovale $p = 0,005^*$. Dece posle HD imala su značajno više vrednosti arterijskog pritiska u odnosu na zdravu decu $p = 0,016^*$, (Tabela 2, 2a, 2b).

Tabela 2-a. Značajnost međugrupne razlike u vrednostima sistolne TA

	t	df	p
Pre HD i zdravi	5.48	38	0.000*
Pre HD i Posle HD	6.92	19	0.005*
Posle HD i Zdravi	2.65	19	0.016*

Tabela 2-b. Značajnost međugrupne razlike u vrednostima dijastolne TA

	t	df	p
Pre HD i zdravi	5.47	38	0.000*
Pre HD i Posle HD	2.38	19	0.028*
Posle HD i Zdravi	3.40	38	0.002*

Masa leve komore indexirana je prema telesnoj visini po $m^{2,7}$. Srednje vrednosti indexa mase leve komore pre HD iznosila je $41,17 \pm 13,23$, posle HD $40,02 \pm 16,44$, u zdravih $25,65 \pm 7,36$, (Tabela 3).

Dobijene p vrednosti pokazuju da postoji statistički značajna razlika u vrednostima mase leve komore ($LVMI/m^{2,7}$) između dece na hemodijalizi i zdrave dece. Pacijenti na HD imaju uvećanje mase leve komore tj. značajno veći Index mase leve komore u odnosu na zdravu decu. Pre i posle HD nema statistički značajne razlike u vrednostima LVMI (Tabela 3a).

Tabela 3. Srednje vrednosti indexa mase leve komore (LVMI)

Parametar	Grupa	Sr. vrednost	SD	Max.	Min
LVMI g/m ^{2,7}	Pre HD	41.17	13.23	65	25
	Posle HD	40.02	16.44	68	23.6
	Zdravi	25.65	7.36	47	12

LVMI -index mase leve komore, HD-hemodijaliza

Tabela 3-a. Značajnost međugrupne razlike u LVMI/m^{2,7}

	t	df	p
Pre HD i zdravi	4.58	38	0.000*
Pre HD i Posle HD	0.24	19	0.816
Posle HD i Zdravi	3.57	38	0.001*

Tabela 4. Vrednosti koeficijenta korelacije između LVMI/g i sistolne i dijastolne TA

	Pre HD		Posle HD		Zdravi	
	r	p	r	p	r	p
LVMI ⇒ SKP	0.167	ns	0.413	ns	0.006	ns
LVMI ⇒ DKP	-0.12	ns	0.378	ns	0.17	ns

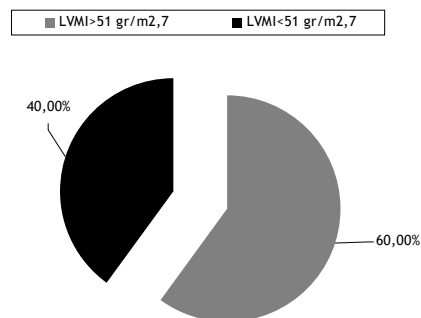
SKP-sistolni krvni pritisak, DKP-dijastolni krvni pritisak

60% dece na HD imalo je hipertrofiju leve komore ukoliko se kao kriterijumi za hipertrofiju leve komore uzimaju vrednosti iz literature ($LVMI > 51g/m^{2,7}$) (Grafikon 1).

Dece kontrolne grupe nisu imala povećanje Indexa mase leve komore.

Koeficijent korelacije između LVMI i TA je pokazivao pozitivan linearni trend korelacije ali ona ni u jednoj grupi nije bila statistički značajna.

Grafikon 1. Učestalost hipertrofije LK kod dece na HD



LVMI-index mase leve komore, LK leva komora

DISKUSIJA

Visoki arterijski krvni (HTA) pritisak je odlika mnoge dece sa hroničnim bubrežnim obolenjem. Arterijska hipertenzija se sreće u 50-60% pacijenata na dijalizi [3,8].

Ambulantni monitoring krvnog pritiska je pokazao da se hipertenzija razvija, kako tokom dana tako i tokom noći, često pre povećanja nivoa serumskih proteina [14].

Početak, učestalost i ozbiljnost hipertenzije u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji zavisi u mnogome od stepena bubrežne disfunkcije, unosa natrijuma i prirode primarne bolesti. Kod dece sa oboljenjem glomerula, ožiljnom refluksnom nefropatijom i policističnim bubrežima krvni pritisak počinje da raste kod nižeg nivoa serumskih proteina u poređenju sa onima sa renalnom hipoplazijom ili sa malformacijama urinarnog trakta. Kod

terminalne bubrežne insuficijencije (ESRD) skoro sva deca i adolescenti su hipertenzivni [15]. U prvim nedeljama ili mesecima od početka tretmana dijalizom krvni pritisak se brzo smanjuje i redukuje upotrebu antihipertenzivne terapije ali kod mnoge dece na dijalizi hipertenzija perzistira. Prema podacima Evropske Asocijacije za Dijalizu i Transplantaciju 55% dece na hroničnoj dijalizi prima antihipertenzivnu terapiju i uprkos ovom tretmanu jedna trećina svih pacijenata održava nivo pritiska 10 mmHg ili više iznad 95-og percentila za odgovarajući uzrast i visinu [16,4].

Iako hiper TA nije primarni faktor koji utiče na samo preživljavanje adultnih pacijenata na dijalizi značaj dobre kontrole krvnog pritiska je u tome što se dodatno odlaže progresija redukcije glomerularne filtracije (4,5).

Prema podacima Evropskog društva za Dijalizu i transplantaciju 55% dijalizirane dece dobija antihipertenzivnu terapiju, ali i pored toga jedna trećina ima vrednosti TA koji su 10mmHg iznad 95 th za uzrast, pol i visinu [17].

Statističkom obradom dobijeni rezultati pokazivali su značajnu razliku među grupama. Deca posle HD imala su statistički značajno smanjenje vrednosti arterijskog krvnog pritiska u odnosu na vrednosti pre dijalize. Međutim, vrednosti arterijskog krvnog pritiska (sistolne i dijastolne) su bile statistički značajno veće i u pacijenata posle HD u odnosu na zdravu decu, što je pokazatelj da hemodijalizirana deca imaju permanetno visoke vrednosti arterijskog pritiska kako u sistoli tako i u dijastoli i pored toga što oko 45% te dece dobija antihipertenzivnu terapiju, ACE inhibitore i / ili antagoniste Ca jona. Nakon transplantacije bubrega hipertenzija je češće prisutna kod dece nego kod odraslih. Uspešna transplantacija vodi značajnom poboljšanju bubrežne funkcije i eliminisanju mnogih faktora rizika, međutim i nakon transplantacije ostaje prevalenca hipertenzije od 50-80% [8,2]

Mnoge studije su pokazale pozitivnu korelaciju između arterijskog krvnog pritiska (TA) i Indexa mase leve komore (LVMI), naročito u adultnih pacijenata [1,3,5,15]. Međutim Devereux i saradnici [9] ne nalaze dobru korelaciju između mase leve komore i arterijskog pritiska. Takođe Cannella (18) prikazuju da je hipertrofija leve komore češća u normotenzivnih dijaliziranih pacijenata, nego onih sa povišenom TA. Ovo je verovatno posledica većeg broja različitih mehanizama koji učestvuju u razvoju hipertrofije leve komore.

Hipertrofija leve komore često je prisutna u pacijenata u terminalnoj bubrežnoj insuficijenciji i povezana

je sa povećanjem morbiditeta i mortaliteta naročito u pacijenata na hroničnom dijaliznom tretmanu. Takođe, mnogi radovi upozoravaju da hipertrofija leve komore povećava rizik za nastanak srčanog popuštanje u budućnosti [19].

Iako je hipertrofija leve komore jedan od značajnih faktora rizika, postoji mali broj studija koje se bave ovim problemom kod dece na hroničnoj dijalizi.

Mnoge studije su pokazale pozitivnu korelaciju između arterijskog krvnog pritiska (TA) i Indexa mase leve komore (LVMI), naročito u adultnih pacijenata. Međutim Devereux i saradnici (11) ne nalaze dobru korelaciju između mase leve komore i arterijskog pritiska. Takođe Cannella [18] prikazuju da je hipertrofija leve komore češća u normotenzivnih dijaliziranih pacijenata, nego onih sa povišenom TA. Ovo je verovatno posledica većeg broja različitih mehanizama koji učestvuju u razvoju hipertrofije leve komore.

U našoj studiji, mi ne nalazimo statistički značajnu korelaciju između sistolnih i dijastolnih vrednosti arterijskog pritiska (TA) sa LVMI.

Medjutim, izgleda da kod ovih relativno mladih pacijenata do povećanje mase leve komore dolazi zbog mnogobrojnih razloga. (anemija, hiperpatatireidizam povećanja pritiska punjenja).

ZAKLJUČAK

Činjenica da hipertrofija leve komore (HLV) nije u dobroj korelaciji sa arterijskom hipertenzijom sugerise da je porast Indexa mase leve komore (LVMI) reverzibilno stanje naročito u mladim adultnih bolesnika sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom od detinjstva [7,6]. Dobrom kontrolom hipertenzije, hipervoluemije i anemije moguće je proces regresije hipertrofije u dece.

LITERATURA

1. VanDeVoorde RG, Barletta GM, Chand DH, Dresner IG, Lane J, Leiser J, et al. Blood pressure control in pediatric hemodialysis: the Midwest Pediatric Nephrology Consortium Study. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22:547-553
2. Halbach SM, Martz K, Tej MattooT, and Flynn J, Predictors of Blood Pressure and Its Control in Pediatric Patients Receiving Dialysis. *J Pediatr.* 2012 April ; 160(4): 621-625.
3. Mitsnefes MM, Flynn J, Cohn S, Samuels J, Blydt-Hansen T, Saland J, et al. Masked hypertension associated with left ventricular hypertrophy in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:137-144
4. Chavers BM, Solid CA, Daniels FX, Chen SC, Collins AJ, Frankenfield DA, et al. Hypertension in pediatric long-term hemodialysis patients in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4:1363-1369
5. Mitsnefes MM. Cardiovascular Disease in Children with Chronic Kidney Disease *J Am Soc Nephrol.* 2012;23: 578-585.
6. Charra B., Calemard E., Laurent G.: Importance of treatment time and blood pressure in achieving long-term survival on dialysis. *Am J Nephrol* 1998;16:35-44

7. Krmar RT, Berg UB. Blood pressure control in hypertensive pediatric renal transplants: role of repeated ABPM following transplantation. *Am J Hypertens* 2008;21:1093-1099.
8. Civilibal C, Sever L, Civilibal M, Caliskan S, Arisoy N. Blood volume monitoring to adjust dry weight in hypertensive pediatric hemodialysis patients. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24:581-587.
9. Devereux RB., Alonso DR., Lutas EM., et al.: Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986; 57:450-458.
10. Daniels SD., Meyer RA., Loggie JMH. Determinants of cardiac involvement in children and adolescents with essential hypertension. *Circulation.* 1990; 82:1243-1248.
11. Daniels SR., Meyer RA., Liang Y., Bove K.: Echocardiographically determined left ventricular mass index in normal children, adolescents, and young adults. *J Am Coll Cardiol.* 1988; 12: 703-708
12. Matteucci MC., Wu E., Picca S., et al.: Left Ventricular Geometry in Children with Mild to Moderate Chronic Renal Insufficiency. *Am Soc Nephrol,* 2006; 17: 218-226
13. Sahn DJ., DeMaria A., Kisslo J., et al.: Committee on M-Mode Standardizations of the American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation.* 1978; 58:107
14. Patel HP, Goldstein SL, Mahan JD, Smith B, Fried CB, Currier H, et al. A standard, noninvasive monitoring of hematoHbIt algorithm improves blood pressure control in pediatric hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2:252-257.
15. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555-576
16. Mitsnefes MM. Cardiovascular Disease in Children with Chronic Kidney Disease *J Am Soc Nephrol.* 2012;23: 578-585.
17. K/DOQI Workgroup K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:10- 15.
18. Cannella G., Paoletti E., Barocci S. Et al.: Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and reversibility of uremic left ventricular hypertrophy following longterm antihypertensive therapy. *Kidney Int* 1998; 54:618-626
19. Matteucci MC., Wu E., Picca S., et al.: Left Ventricular Geometry in Children with Mild to Moderate Chronic Renal Insufficiency. *Am Soc Nephrol,* 2006; 17: 218-226
20. Flynn JF. Hypertension in the young: epidemiology, sequelae, therapy. *Nephrol Dialysis Transplant.* 2009; 24:370-375

ENGLISH

IS HYPERTENSION, IN CHILDREN WHO ARE ON CHRONIC HEMODIALYSIS THERAPY, CRUCIAL FOR THE DEVELOPMENT OF CARDIAC HYPERTROPHY?

Šulović Lj.

¹ Medical faculty University of Pristina, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Cardiovascular complications are the major cause of mortality and morbidity in children with end-stage renal disease who are treated with chronic hemodialysis. Arterial hypertension is a major cardiovascular risk factor in this population. The aim is that children who are on HD display the prevalence of hypertension, to check arterial pressure before and after HD and display the correlation with the left ventricle mass (LVM).

Method: The study in 20 patients on chronic HD and 20 healthy control group children, blood pressure was measured by sphygmomanometer before and after HD. Also echocardiography was measured left ventricular mass before and after HD and track the correlation of these two parameters. **Results:** The prevalence of hypertension in children on HD is 62% for significant difference compared to the control group ($p < 0.001$). TA values of systolic and diastolic significantly lower after HD. ($P < 0.05$). After HD TA values were significantly higher than the value of TA ($p < 0.05$) in healthy children. The prevalence of LVH was 60% in children on HD and statistically be significantly higher than the control group ($p < 0.001$). The correlation between LVH and increased TA was linear but was not statistically significant in either group of patients. **In conclusion:** The fact that hypertension does not correlate significantly with left ventricular mass suggests that the increase in LVM except high blood pressure and affect other cardiovascular risk factors.

Keywords: Blood pressure, Left ventricular mass, Dialysis, Children.

LEČENJE INFERTILNIH I SUBFERTILNIH MUŠKARACA SA VARIKOKELOM MINIMALNO INVAZIVNIM HIRURŠKIM METODOM

AUTORI

Jovanović P.
Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica

SAŽETAK

Savremeni akcenti u tretmanu varikocele. Postići "minimalnu invazivnost" tretmana, odrediti broj trudnoća nakon operacije i ustanoviti vremenski period od operativnog zahvata do začeća kod partnerki. Selektovana grupa muškaraca pomoću uroloških kriterijuma za infertilni par, tretiranih subingvinalnom ligaturom spermatične vene pampiniformnog pleksusa. Tretirali smo 26 subfertilnih muškaraca kombinacijom subingvinalne ligature spermatične vene ili pampiniformnog pleksusa i medikalmentozne terapije. U desetogodišnjem periodu, registrovali smo 16 trudnoća (61,5%) partnerki naših pacijenata. Smatramo da je subingvinalna ligatura spermatične vene minimalno invazivan i isplativ početni tretman "infertilnih parova".

Cljučne reči: Infertilni muškarci, varikokela, minimalno invazivna hirurgija

UVOD

Prva pisana definicija: Varikokela je pleksus sa "melanholičnom" krvlju-Ambroise Parre, XVI vek.

U infertilnih muškaraca, učestalost varikocele je 21-41%. To znači da muškarac sa varikokelom može biti fertilan, kao i da muškarac bez varikocele može da bude infertilan. U praksi, najčešća asocijacija je: Izražena varikokela sa pratećim subfertilitetom (lošiji spermogram od donjih granica referentnih vrednosti, otežano začeće kod partnerke). Postoji bilateralna varikokela, kao i desnostrana, ali je u 95% slučajeva - levostrana, sa obzirom na drugačiji uliv v. spermaticae sinistrae u v. cavu inferior. Subklinička (potencijalno nepalpabilna) varikokela ima manje prečnike vena od 0,3 mm. Klinička varikokela ima 3 gradusa. (Benoff S., 2001.) Postoji entitet: Juvenilna varikokela - u osoba od 14-18 godina života, koja nosi opasnost od atrofije testisa i definitivnog infertiliteta usled azoospermije.

Standardna dijagnostika: Urološki pregled u toplom okruženju - inspekcija i palpacija skrotuma i njegovog sadržaja, Valsalva manevar uspravno i ležeći uz palpaciju skrotuma, merenje (bilateralno) volumena testisa, termografija skrotuma (opciono), Doppler UZ za venski reflux, skrotalni i abdominalni ultrazvuk, spermogram i hormonski status.

Patofiziologija: Venski refluks dilatira pampiniformne venske pleksuse, podiže hidrostatski pritisak, podiže temperaturu testisa, a smanjuje ukupnu funkcionalnost testisa. Prema Marmaru, (2001), patofiziologija muške infertiliteta usled varikocele je multifaktorijalna: Nastaju toplotni stres, apoptoza spermatoocita, deprivacija androgena, toksični elementi u lokalnoj

cirkulaciji, postojanje spermalnih antitela, genetski defekti germinalnih ćelija. Starost+dužina trajanja poremećaja takodje imaju uticaja. Delovanje varikocele na kvalitet sperme: Koncentracija pada, progresivna pokretljivost se smanjuje, morfologija jako odstupa od normalne, DNA fragmentacija opada, inaktivne mitohondrije se umnožavaju. (Blumer, 2007). Povišen hidrostatski pritisak kod varikocele povećava intersticijalni edem, što zajedno smanjuje efikasnost intra-i ekstracelularnog transfera testosterona i time smanjuje funkciju testisa. (Harrison, 1982.) Kod normalnih testisa pH₂₀ u pampiniformnom pleksusu je 11 mmHg, a kod varikocele je 25 mmHg. Apoptoza germinalnih ćelija je povećana u varikocele 14,7% prema uobičajenih 2% (Simsek, 1998).

Dejstvo tretmana varikocele: Podvezivanjem pampiniformnog pleksusa odnosno spermatičnih vena smanjuje se zadržavanje krvi u njima što dovodi do smanjenja venskog volumena i prekida hidrostatskog "stuba", a sve zajedno snižava testisnu temperaturu (Green 1984, Hurt 1986, Wright 1997). Lokalna cirkulacija se ubrzava.

Kriterijumi za tretman: Nema recidiva ni značajnijih komplikacija (moguće komplikacije: hidrocela, hematom, atrofija testisa), nema izlaganja x-zracima, primenjuju se minimalno invazivne procedure, čuvaju se vitalne strukture - a. testis, limfni sudovi, mišići, nervi. Osim toga, operacija se može ponoviti na istoj i na suprotnoj strani, jer, prema većini autora, efekat intervencije traje oko tri godine. Operativni metodi: Visoka ligatura varikocele (Ivanisevich), ilijačno - ingvinalna ligatura (Pallomo-Rob), subingvinalna ligatura (Marmar), embolizacija spermatične vene, laparoskopska varikocelektomija, antegradna sklerozacija, mikrohirurška ligatura.

KORESPONDENT

PETAR JOVANOVIĆ
Medicinski Fakultet Univerziteta
Priština, Kosovska Mitrovica, Srbija
✉ pe.jovanovic@ikom.rs

Dejstva zahvata: Skrotalna temperatura i volumen vena se smanjuju, bol nestaje, učestalost trudnoća partnerki raste, broj spermatozoida raste za preko 25%, kvalitet sperme se poboljšava u svim parametrima, rast testisa u adolescenata se nastavlja, hormonska regulacija testisa se poboljšava.

Ishodi: Varikokela se nalazi u mnogih subfertilnih i infertilnih muškaraca te se smatra mogućim uzrokom muške infertilnosti, a sigurno je precipitirajući faktor. U većini slučajeva tretman varikokele dovodi do poboljšanja ili uklanjanja muških faktora infertilnosti i povećanja broja trudnoća. Tretman varikokele je jeftiniji i uspješniji nego metodi arteficijelne fertilizacije. Tačna patofiziologija varikokele nije sasvim razjašnjena. Savremene studije podržavaju "hipotezu kofaktora". (Aulitzky W, 2008.)

CILJ RADA

Ispitati uticaj operacija koje imaju za cilj eliminisanje varikokele na broj željenih trudnoća partnerki, ispitati uspešnost zahvata u smislu dužine trajanja operacije, anestezije i hospitalizacije, javljanja eventualnih komplikacija i utvrditi prosečnu dužinu trajanja perioda od intervencije i tretmana do ostvarivanja začeca.

MATERIJAL I METODE

Pacijenti i resursi KBC Priština u Gračanici, KBC "Zvezdara" u Beogradu i Opšte bolnice Novi Pazar, u periodu 2005-2015 godine, selektovani po kriterijumima za infertilne parove i muški infertilitet-subfertilitet: Prisustvo varikokele, abnormalan spermogram, ginekološki status partnerke (uredan), minimum godinu dana zajedničkog života bez začeca. Svim pacijentima uradjena je ligatura pampiniformnog plexusa, odnosno varikokele subingvinalnim pristupom u anesteziji čija vrsta je bila određivana u konsultaciji sa anesteziologom.



Slika 1. Izgled suture na proširenom pampiniformnom plexusu

Modifikovana subingvinalna ligatura pampiniformnog plexusa metodom po Marmar-u (1983): Subingvinalnim rezom dužine oko 15 mm preko funikulus spermaticus-a koji je fiksiran prstima nedominantne šake operatora preparira se fascija funikulusa, koja se incidira i razmakne, te se ukažu konvoluti venskog plexusa. Vi-

zuelno i taktilno identifikuje se duktus deferens, kojeg treba lateralizovati i čuvati ga od bilo kakve traume. Pomoću jednog ili više, prema potrebi-kompletnih šavova-podveže se pampiniformni plexus i zatim stavi jedna ili dve kožne suture na rez.

REZULTATI

Tabela 1. Ispitivane operacije varikokele 2005-2015.

Ukupno bolesnika	Uradjena operacija	Broj trudnoća	Starost bolesnika
26	Lig.plexo pamp.subing.	16 (61,5%)	20-44 god.

Svi pacijenti su na kontrolnim spermogramima (3 nedelje posle operacije i odmah posle medikamentoznog tretmana, u slučajevima kada je bio pridodat) pokazali povećanje broja spermatozoida za 10-30%, poboljšanje motiliteta spermatozoida i povećanje broja normalnih oblika semenih ćelija.

Tabela 2. Vrste anestezije primenjene u naših bolesnika

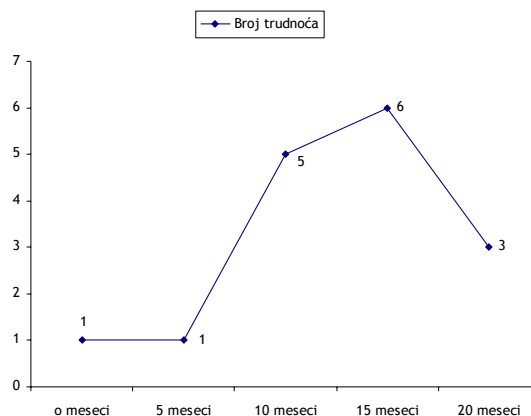
Ukupno bolesnika	Lokalna	Periduralna
26	17	9

Tabela 3. Postoperativni medikamentozni tretman

Postoperativni tretman	
Blokatori estrogena	6
Blokatori estrogena	6
Preparati FSH	Svi
Androgeni	5
Stimulatori motiliteta spermatozoida	Svi
Stimulatori volumena sperme	Svi
Vitamini C,E	10
Protectors periferne cirkulacije	Svi

Pacijenti sa lokalnom anestezijom tretirani su po tipu dnevne bolnice i istog dana otpušteni kući, dok su pacijenti sa periduralnom anestezijom ostajali u bolnici ukupno 2 dana. Operativni zahvat u lokalnoj anesteziji se preporučuje kao minimalno invazivan ("najminimalnije invazivan"), jer se pokazao kao zahvat sa namanje ili bez komplikacija uz maksimalan efekat. U ovom razmatranju nije zanemarljiv i "odnos: cena koštanja/korist". Bolesnik je odmah posle tretmana radno sposoban i potpuno funkcionalan.

Grafikon 1. Pojava trudnoća kod partnerki prema vremenu proteklom od operacije (2005-2015)



Devet meseci od zahvata, bilo je 6, a godinu dana od zahvata- 5 začeca. Tri i 6 meseci od operacije bilo je potrebno u po jednom slučaju da dođe do trudnoće, a u tri slučaja, partnerka je začela 15 meseci posle tretmana partnera (medijana 7,1 mesec). Svih 16 trudnoća, izneto je do kraja, bez komplikacija. Ni u jednom slučaju nije rađena operativna reintervencija

DISKUSIJA

Tretman varikokele je deo androloško-urološke terapije stanja koje se danas naziva "infertilni par". Svakako da androloški pristup ima više smisla ako je ženski deo infertilnog para adekvatno tretiran od strane ginekologa. Međutim, smatra se da svaki partner učestvuje u infertilitetu po 40%, sa 20% tzv. zajedničkih faktora infertiliteta. Stoga, ukoliko partnerka nije razlog neplodnosti para, udeo partnera prevazilazi "običnih" 50%. To mora biti razlog za uključivanje urologa-androloga u tretman, koji je uvek timski za slučajeve infertilnih parova.

U pristupu infertilnom muškarcu postoji jednako važan deo terapije, zasnovan na medikamentima. Empirijski je uočeno da medikamentozna terapija infertiliteta, u kojoj takodje ima prodora, ostvarenih proteklih nekoliko godina- ima daleko jači efekat kada se primeni posle varikocelektomije, nego zasebno-bez oper-

acije. Moguće je da u ovoj situaciji svoj doprinos daje lokalno ubrzanje cirkulacije, koje se uvek ostvaruje posle operacije varikokele. Savremeni medikalmenti koji potpomažu tretman muškog infertiliteta su preparati androgena, FSH stimulatori, estrogene blokatori, proteini, aminokiseline, vitamini i oligoelementi, kao i stimulatori volumena ejakulata i drugih parametara kvaliteta sperme.

ZAKLJUČAK

Subingvinalna ligatura pampiniformnog pleksusa, naročito ako je izvedena u lokalnoj anesteziji, predstavlja minimalno invazivni hirurški tretman muškaraca sa infertilitetom ili subfertilitetom. Lako je izvodljiva i primenljiva u svim uslovima-što važi i za dnevnu bolnicu (ambulantna hirurgija). Najveći broj začeca u partnerki javlja se u periodu od 12-15 meseci nakon intervencije, a koncepcija je moguća i ranije. Dodatna medikamentozna terapija efektivnije poboljšava parametre spermograma kada se primeni posle urađene operacije.

LITERATURA

1. Aulitzky W:ESU Courses DVD,Stocholm, March 2009.
2. Agarwal A.,Deepinder F.,et al.:Eficacy of varicocelelectomy in improving semen parameters:New meta-analytical approach, Urology 70(3),532-538,2007.
3. Amelar RD.,Dubin L.:Varicocelelectomy:986 cases in a twelve- year study, Urology 10 (5),446-449,1977.
4. Marmar JL.,Agarwal A.,Prabakaran S.,Agarwal R.,Short RA.,Benoff S.,Thomas AJ Jr.:Reassessing the value of varicocelelectomy as a treatment for male subfertility with a new meta-analysis, Fertility and Sterility,88 (3),639-648,2007.
5. Naughton C.,Nangia A.,Agarwal A.:Varicocele and male infertility:Part II patophysiology of varicocele in male infertility,Human Reproduction Update; 7 (5),473-489,2001.

ENGLISH

TREATMENT OF INFERTILE AND SUBFERTILE MEN WITH VARICOCELE BY MINIMALLY INVASIVE SURGERY

Jovanović P.

Medical faculty University of Pristina, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Contemporary highlights in varicocele treatment. To achieve "minimal invasiveness" of treatment and to estimate number of pregnancies in female partners, especially a time period needed for conception. Selected males by urologic criteria for infertile couple, treated with subinguinal ligation of spermatic vein-pampiniformic plexus. We treated 26 subfertile men with varicocele during the period 2005-2015 with combination of subinguinal ligation of spermatic vein or plexus pampiniformis and medicaments. In a ten-year period, we registered 16 pregnancies (61,5%) in female partners of our patients. We consider subinguinal ligation of spermatic vein as minimally invasive and cost-effective initial treatment of "infertile couples".

Keywords: Infertile men, varicocele, minimally invasive surgery

HISTOLOŠKO-CITOLOŠKA KORELACIJA NALAZA I POUZDANOST PAPANICOLAU TESTA U OTKRIVANJU PREMALIGNIH I MALIGNIH PROMENA NA GRLIĆU MATERICE

AUTORI

Vitković L.¹, Mijović M.², Vukićević D.², Đerković B.², Mitić N.², Ilić A.³,
Trajković G.⁴, Jakovljević S.⁵

¹ Institut za histologiju i embriologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

² Institut za patologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

³ Institut za statistiku i informatiku, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

⁴ Institut za statistiku i informatiku, Medicinski fakultet Beograd

⁵ Dom zdravlja Zvečan

KORESPONDENT

LEONIDA VITKOVIĆ

Medicinski fakultet Univerziteta u
Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

✉ leonidavitkovi@yahoo.com

SAŽETAK

Stopa incidence cervikalnog karcinoma u Srbiji je među najvišima u Evropi i iznosi 23,8 na 100000. Papanicolau test, dopunjen kolposkopijom i histologijom, osnovna je metoda sekundarne prevencije cervikalnog karcinoma. Cilj rada je bio ispitati histološko-citološku korelaciju i pouzdanost Papanicolau testa u detekciji cervikalnih lezija. Analizirani su cervikalni razmazi (Papanicolau test) kod 3868 žena. Suspektne nalaze imalo je 190 žena i kod njih je urađena cervikalna biopsija. Kod 77 žena detektovane su premaligne ili maligne promene na cerviksu. LSIL (CIN1) je imalo 43(22,6%), HSIL(CIN2/3) 25(13,2%), a planocelularni karcinom 9 (4,7%) žena. Između histološkog i citološkog nalaza ispitanica postoji statistički značajna pozitivna povezanost (Spearman $r=0,829$, $p<0,001$). Najviše ocene dijagnostičkih performansi Papanicolau testa u diskriminaciji LSIL-a(CIN1), HSIL-a(CIN2/3) i planocelularnog karcinoma od cervicitisa su za citološki nalaz ASCH (PA IIIa) ($Sp=90,6\%$, a $Sn=100\%$ za Ca planocellulare, $Sn=96\%$ za HSIL i $Sn=86\%$ za LSIL). U diskriminaciji HSIL-a od LSIL-a najbolja diskriminativnost postiže se za nalaz LSIL (PAIIIb) Papanicolau testa ($Sn=72,0\%$, $Sp=67,4\%$), a u diskriminaciji Ca planocellulare od LSIL najbolja diskriminativnost postiže se za nalaz HSIL (PA IIIb/IV) Papanicolau testa ($Sn=77.8\%$, $Sp=97.7\%$). Na osnovu naših rezultata možemo zaključiti da postoji pozitivna histološko-citološka korelacija nalaza i da je Papanicolau test pouzdaniji u detekciji težih premalignih promena. Citološke dijagnoze ASCH (PAIIIa) i LSIL (PAIIIb) mogu pouzdano ukazati na postojanje premalignih cervikalnih lezija kod žena, pa pacijentkinje sa tim nalazima treba češće kontrolisati i lečiti.

Ključne reči: cerviks, Papanicolau test, LSIL, HSIL, Ca planocellulare

UVOD

Karcinom grlića materice treći je po učestalosti i po smrtnosti (iza karcinoma dojke i pluća) maligni tumor kod žena. Svake godine dijagnostikuje se oko 500000 novih slučajeva, a oko 250000 žena izgubi život [1]. Najniža stopa incidence u Evropi je u Finskoj 4,3 na 100000 [2]. Stopa incidence u Srbiji je među najvišima u Evropi i iznosi 23,8 na 100000. U preko 99% slučajeva pojavi karcinoma grlića materice predhodi perzistentna infekcija cervikalnog epitela visokorizičnim tipovima humanih papiloma virusa (HPV) [3,4]. To je prvi tip karcinoma kod ljudi gde je dokazan virus kao etiološki faktor. Papilomavirusi pripadaju porodici Papillomaviridae [5]. To su DNA virusi [6,7,8]. Na osnovu epidemioloških, molekularnobioloških istraživanja i kliničkih zapažanja o povezanosti HPV infekcije, razvoja cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN) i karcinoma cerviksa [9], IARC (International Agency for Research on Cancer) je 2003. godine

predložio podelu prema onkogenom potencijalu HPV virusa [10]. Prema ovoj podeli u tipove niskog rizika spadaju tipovi HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 i SR6108; u tipove visokog rizika spadaju HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 i 82; a tipovi 26, 53 i 66 za sada se smatraju tipovima verovatno visokog rizika [9,10,11,12]. Ova kategorizacija nije definitivna [10]. Mehanizam kojim visoko-onkogeni HPV virusi utiču na početak neoplastičnih promena i njihovu progresiju uključuje aktivnost dva virusna onkoproteina, E6 i E7, koji utiču na ćelijske, tumor supresivne proteine, p53 i retinoblastoma protein (Rb) (6). Sama infekcija HPV-om nije dovoljna da dovede do maligne alteracije, već u nastanku tumora ulogu imaju različiti genetski i/ili epigenetski faktori [1,13,14,15,16,17]. Ti dodatni faktori (kofaktori) cervikalne tumorogeneze mogu se podeliti u infektivne - kao što je koinfekcija Chlamydom trachomatis ili herpes simplex virusom i neinfektivne - pušenje cigareta, nutrijenti, genetski faktori, hormonski kontra-

ceptivi, paritet, seksualno ponašanje, rano stupanje u polne odnose, učestalost odnosa i broj partnera [18].

Povezivanje etiologije i patogeneze premalignih i malignih promena na grliću materice sa humanim papiloma virusima dovodi do nove histološke klasifikacije od strane Američkog nacionalnog instituta za kancer u Bethesda 1988 [19]. Premaligne i maligne promene na grliću materice obuhvaćene su novim nazivom skvamozna intraepitelna lezija (eng. squamous intraepithelial lesion - SIL) i podeljene su u dve grupe [19]:

1) skvamozne intraepitelne lezije niskog stepena (eng. low-grade squamous intraepithelial lesion - LSIL), gde spadaju cervikalna intraepitelna neoplazija (CIN1) i ravni kondilomi (HPV indukovane lezije);

2) skvamozne intraepitelne lezije visokog stepena (eng. high-grade squamous intraepithelial lesion - HSIL), gde spadaju cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN2 i CIN3 - sa ili bez karakteristika HPV lezija).

Morfološki kriterijumi na osnovu kojih se dijagnostikuje i stepenuje SIL su: diferencijacija, odnosno sazrevanje ili stratifikacija epitela, jedarna atipija i mitotska aktivnost ćelije [20]. Molekularnobiološkim ispitivanjima je dokazano da se LSIL razlikuje od HSIL po tipu ploidijske [21]. LSIL ima diploidni ili poliploidni sadržaj DNA, zbog čega je češća spontana regresija [20,22,23]. HSIL karakteriše aneuploidija [21,22]. Aneuploidija je pokazatelj malignog potencijala, te aneuploidne SIL predstavljaju prave prekuzore kancera grlića materice [20,21,22,23].

Kod perzistentne infekcije HPV-om od pojave početnih, blagih i umerenih premalignih promena niskog stepena tipa LSIL i visokog stepena tipa HSIL do pojave karcinoma cerviksa prođe od 9 do 15 godina. S obzirom na sporu progresiju bolesti, smatra se da je moguće na vreme uočiti promene koje mogu dovesti do karcinoma cerviksa i sprečiti njegov nastanak. To se postiže merama sekundarne prevencije: citološkom dijagnostikom - Papanicolau testom, kolposkopijom i HPV tipizacijom. Primarna prevencija podrazumeva vakcinaciju koja se danas sprovodi u većem broju razvijenih zemalja sveta.

Uvođenje Papanicolau testa kao cervikalnog skrininga, pedesetih godina prošlog veka, smanjilo je incidencu i mortalitet od karcinoma grlića materice za oko 60% [24,25]. Ovaj test se smatra jednim od najefektniji do danas poznatih testova, jeftin je i primenljiv za široku populaciju, pa je zato i uveden u redovan ginekološki pregled. Eksfolijativna citologija, kao osnova Papanicolau testa, je dijagnostička metoda kojom se analiziraju deskvamisane ćelije sa grlića materice i iz cervikalnog kanala, koje odražavaju promene na odgovarajućim tkivima [26]. Na postojanje skvamozne intraepitelne lezije (SIL-a) ukazuje postojanje diskariotičnih ćelija u cervikalnom razmazu [21]. Iako ne postoje jasni parametri koji pokazuju stepen diskarioze [27], ipak u njegovoj proceni najveći značaj imaju veličina jedra i raspored hromatina u odnosu na količinu citoplazme [26,27]. Sa težinom lezije raste broj diskariotičnih ćelija i ćelijske abnormalnosti postaju izraženije (uvećanje jedra, hiperhromazija, nepravilno zadebljanje nuklearne membrane, pojave nukleolusa i mitozu) [27]. Nalaz vretenastih ćelija, ćelija oblika punoglavca, ekstremni porast odnosa jedro-citoplazma, anizocitoza, izražena hiperhromazija ukazuju na pojavu težih lezija i karcinoma [26,27]. Na infekciju humanim papiloma virusima ukazuje pojava koilocita [26,28]. Koilocitoza obuhvata niz morfoloških promena epitelnih ćelija koje se odlikuju kombinacijom nukleusne atipije i citoplazmatske kavi-

tacije [29]. Vakuolizacija citoplazme, bez atipije jedra, nije specifična lezija i nastaje i u normalnom epitelu kao posledica povećane količine glikogena, atrofije ili infekcija druge prirode [1,26,27].

Prema stepenu promena epitelnih ćelija grlića materice razlikuje se pet stepena u klasifikaciji po Papanicolau. I pored velikog značaja Papanicolau klasifikacije postoje neki nedostaci: nedovoljno je precizna kod definisanja treće grupe zbog postojanja diskariotičnih ćelija različitog stepena, ne odražava aktuelno shvatanje patogeneze i nema ekvivalente u dijagnostičkoj histopatološkoj terminologiji [26]. U Papanicolau grupama nema mogućnosti dijagnoze nekancerskih entiteta [26].

Bethesda klasifikacija nastala je 1988. godine kao rezultat potrebe za uvođenjem jedinstvene terminologije koja reflektuje trenutno shvatanje patogeneze cervikovaginalnih lezija i olakšava citohistološku korelaciju [19]. Bethesda klasifikacija je dva puta izmenjena, 1991. i 2001. godine [30]. U Bethesda citološkoj klasifikaciji premaligne promene su podeljene u dve grupe: skvamozne intraepitelne lezije niskog stepena (eng. low-grade squamous intraepithelial lesion - LSIL) i skvamozne intraepitelne lezije visokog stepena (eng. high-grade squamous intraepithelial lesion - HSIL) [31]. Epitelne ćelije koje se razlikuju od normalnih ćelija, ali ne pokazuju diskariozu uključene su u posebnu grupu atipičnih skvamoznih ćelija neodređenog značaja (eng. atypical squamous cells of undetermined significance - ASC-US). Godine 2001. Bethesda klasifikaciji dodata je nova kategorija atipičnih skvamoznih ćelija kod kojih se ne može isključiti HSIL (eng. atypical squamous cells cannot exclude HSIL - ASC-H) [32]. U Bethesda klasifikaciji abnormalnosti žlezdanih ćelija podeljene su u sledeće grupe: atipične žlezdane ćelije neodređenog značaja (atypical glandular cells undermined significance - AGUS), diskarioza žlezdanih ćelija teškog stepena (adenocarcinoma in situ - AIS), maligne žlezdane ćelije (adenocarcinoma) [30]. Termin "atipija" u Bethesda klasifikaciji koristi se za nalaze neodređenog značaja, a ne za promene koje se mogu definisati kao inflamatorne, preneoplastičke i neoplastičke [30].

Uporedni sistem citološke klasifikacije

Papanicolau sistem	Bethesda sistem
Neadekvatan uzorak	Nezadovoljavajući nalaz
I Normalan nalaz	Normalan nalaz
	NHIL
II Inflamacija, benigne reaktivne i reparativne promene	Inflamacija, reaktivne i reparativne promene i druga benigna stanja
III a Atipične ćelije neodređenog značaja	ASC-US (u prilog reaktivnim promenama)
skvamozne glandularne	ASC-H (u prilog displaziji)
III b	AGUS
Diskarioza lakog stepena	L-SIL (CIN 1)
Diskarioza srednjeg stepena	H-SIL (CIN 2)
	ACG
IV Diskarioza teškog stepena	H-SIL (CIN 3)
	AIS
V Maligne ćelije	Invazivni karcinom

Specifičnost Papanicolau testa je zadovoljavajuća i iznosi 91,0-99,0%, ali je osetljivost ipak neadekvatna i iznosi 32,0-78,0% [33], tako da Papanicolau test ima ograničenja. To je zato što Papanicolau test može imati nekoliko potencijalnih grešaka koje se odnose na: gine-

kologa koji uzima uzorak i područije cerviksa s kojeg se uzima uzorak, tehniku uzimanja i obrade uzorka i interpretaciju nalaza od strane citologa. U nastojanju da se redukuju te potencijalne greške i povisi ukupna osetljivost testa, posljednjih godina je razvijeno više novih tehnika koje se predlažu kao dopunske i/ili metode zamene za Papanicolau test. To su liquid based cytology (LBC) s novim načinom tehničke pripreme uzorka, kompjuterizovana citološka analiza, HPV DNK tipizacija [34,35] i molekularni markeri (P16INK4a, Ki67, PCNA, Mcm5, Cdc6) [1,7].

Budući da kod nas spomenute nove metode još nisu dostupne Papanicolau test dopunjen kolposkopijom i histologijom i dalje ostaje osnovna metoda sekundarne prevencije raka grlića materice.

CILJ RADA

Osnovni cilj ovog rada je korelacije citoloških (Papanicolau test) i histoloških nalaza i određivanje pouzdanosti Papanicolau testa u otkrivanju premalighnih i malignih promena na grliću materice kod ispitanica.

MATERIJAL I METODE

Analizirani su cervikalni razmazi (Papanicolau test) 3868 žena koje su u periodu 2013. i 2014. godine pregledane na Ginekološko-akušerskoj klinici KBC Priština - Gračanica, na Odeljenju za ginekologiju ZC Kosovska Mitrovica, Domu zdravlja Zvečan i Zavodu za zdravstvenu zaštitu studenata Kosovska Mitrovica. Kod svih žena urađena je kolposkopija grlića, vagine i vulve. U toku kolposkopije brisevima su uzimani razmazi sa ektocerviksa i endocerviksa za citološku analizu (Papanicolau test). Kod 190 žena sa citološkim i/ili kolposopskim nalazom sa sumnjom na premalighne ili maligne promene urađena je biopsija grlića materice. Cervikalne biosije i cervikalni razmazi (Papanicolau test) obrađivani su i analizirani na Institutu za patologiju i na Institutu za histologiju sa embriologijom Medicinskog fakulteta u Prištini sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici.

Cervikalni razmazi su nakon fiksiranja u 95% alkoholu bojeni po metodi Papanicolau, a zatim analizirani svetlosnim mikroskopom i interpretirani po Bethesda sistemu. U grupu urednih citoloških razmaza (NHIL) svrstani su i nalazi inflamacija i benigne reaktivne i reparativne promene (BRR).

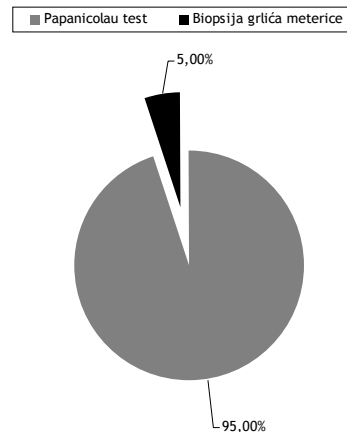
Biopsijski materijal fiksiran je u 4-10% formalinu. Nakon kalupljenja u parafinu, parafinski blokovi su sečeni u serijskim preseccima na rotacionom mikroskopu i bojeni rutinskom tehnikom hematoxylin eosinom (HE). Preparati su analizirani pod svetlosnim mikroskopom a zatim interpretirani po Bethesda sistemu. Histološki nalaz cervikalne biopsije predstavljao je "zlatni standard" u analizi materijala.

Za analizu primarnih podataka korišćene su deskriptivne statističke metode, metode za ispitivanje zavisnosti, i metode za ocenu dijagnostičkih performansi. Za ocenu povezanosti korišćena je Spearmanova korelacija ranga. Performanse dijagnostičkih testova ocenjene su izračunavanjem senzitivnosti, specifičnosti, pozitivnog i negativnog odnosa verodostojnosti i površine ispod ROC krive.

REZULTATI I DISKUSIJA

Analizirani su cervikalni razmazi (Papanicolau test) 3868 žena. Kod 190 (5,0%) žena zbog suspektnog citološkog i/ili kolposkopskog nalaza urađena je biopsija grlića materice (grafikon 1). Kod ostalih (95%) ispitanica citološki i kolposopski nalazi bili su uredni.

Grafikon 1. Učestalost biopsija kod ispitanica

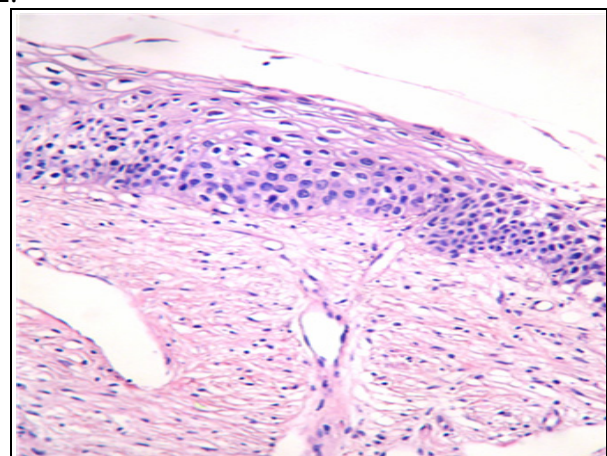


Histološki nalazi cervikalnih biopsija kod ispitanica prikazani su u tabeli 1.

Tabela 1. Histološki nalazi ispitanica (n=190)

	Učestalost	%
Cervicitis chronica	113	59.5
LSIL (CIN1)	43	22.6
HSIL (CIN2/3)	25	13.2
Ca planocell.	9	4.7
Ukupno	190	100,0

Premalighne i maligne promene na grliću materice dijagnostikovane su kod 77 ispitanica. Blaže premalighne promene tipa LSIL (CIN1) histološki su verifikovane kod 43 (22,6%) ispitanice, teže promene tipa HSIL (CIN2/3) kod 25 (13,2%) ispitanice, a planocelularni karcinom kod 9 (4,7%) ispitanice. Cervicitis chronica histološki je verifikovan kod 113 (59,5%) ispitanica. LSIL (CIN1) histološke promene prikazane su na slici 1, a HSIL (CIN2/3) na slici 2.



Sika. 1. LSIL.(CIN 1) (Biopsija br 100/13), HE, 200X

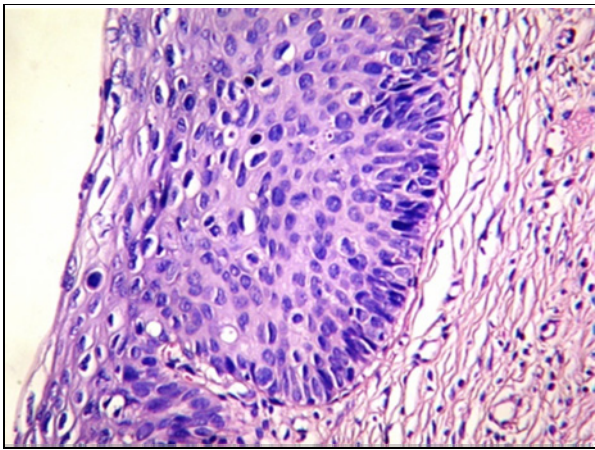
Tabela 2. Starosna dob ispitanica sa premalignim i malignim cervikalnim lezijama

Godina	LSIL			HSIL			Ca		
	Xbar±SD	Min.	Max	Xbar±SD	Min.	Max	Xbar±SD	Min.	Max
2013	44.04±12.73	18	66	45±9.98	28	63	51±11.83	42	68
2014	38.2±7.84	27	51	45.33±9.53	31	59	58.5±15.2	36	69
Ceo uzorak	42.46±11.8	18	66	45.14±9.55	28	63	54.75±13.23	36	69

Tabela 4. Histološki i citološki nalazi ispitanica (n=190)

Histološki nalaz		Citološki nalaz (Papanicolau test)					Ukupno
		NHIL (PAII)	ASCUS	ASC-H (IIIa)	L-SIL (IIIb)	HSIL Ca	
Cervicitis	Broj	49	58	6	0	0	113
	%	43.4	51.3	5.3	0.0	0.0	100.0
LSIL(CIN1)	Broj	0	6	23	13	1	43
	%	0.0	14.0	53.5	30.2	2.3	100.0
HSIL(CIN2/3)	Broj	0	1	6	11	7	25
	%	0.0	4.0	24.0	44.0	28.0	100.0
Ca.planocell.	Broj	0	0	1	1	7	9
	%	0.0	0.0	11.1	11.1	77.8	100.0
Ukupno	Broj	49	65	36	25	15	190
	%	25.8	34.2	18.9	13.2	7.9	100.0

Spearman $r=0,829$, $p<0,001$



Slika 2. HSIL (Biopsija br.264/14), HE, 200X

Starosna dob ispitanica sa premalignim i malignim cervikalnim lezijama prikazana je u tabeli 2.

Prosečna starost ispitanica sa premalignim i malignim promenama na grliću materice bila je 47,5 godina; najmlađa ispitanica imala je 18, a najstarija 69 godina. Prosečna starost ispitanica sa blažim premalignim promenama tipa LSIL bila je 42,5 godina; najmlađa je imala 18, a najstarija 66 godina. Prosečna starost ispitanica sa težim premalignim promenama tipa HSIL bila je 45,1 godinu; najmlađa je imala 28, a najstarija 63 godine. Prosečna starost ispitanica sa karcinomom grlića materice bila je 54,8 godina, najmlađa je imala 36, a najstarija 69 godina.

Citološki nalazi ispitanica kod kojih je urađena cervikalna biopsija prikazani su u tabeli 3.

Tabela 3. Citološki nalazi ispitanica (Papanicolau test) (n=190)

	Učestalost	%
NHIL/inflam/BRR (PAII)	49	25.8
ASC-US	65	34.2
ASC-H (IIIa)	36	18.9
L SIL (IIIb)	25	13.2
H SIL (IIIb/IV)/Ca	15	7.9
Ukupno	190	100.0

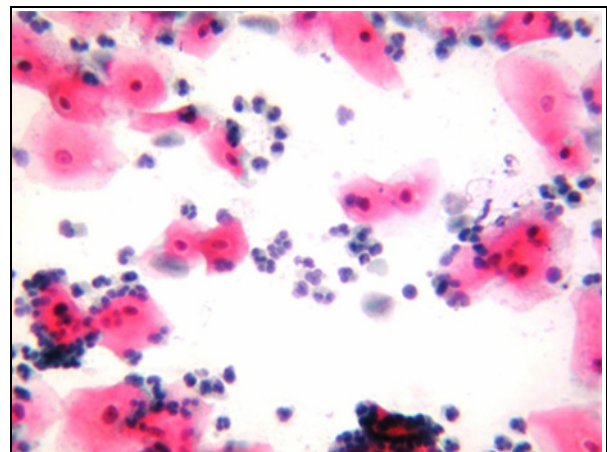
Najčešći citološki nalaz u grupi žena sa sumnjom na premaligne i maligne cervikalne promene bio je ASCUS i dijagnostikovao je kod 65 (34,2%) ispitanica. Inflamacija i/ili benigna reaktivna i reparativna promena (PA II) dijagnostikovana je kod 49 (25,8%) ispitanica. ASC-H (PA IIIa) kod 36 (18,9%), LSIL (PA IIIb) kod 25 (13,2%), a HSIL (PA IIIb/IV)/Ca kod 15 (7,9%) ispitanica.

Histološki i citološki nalazi ispitanica prikazani su u tabeli 4.

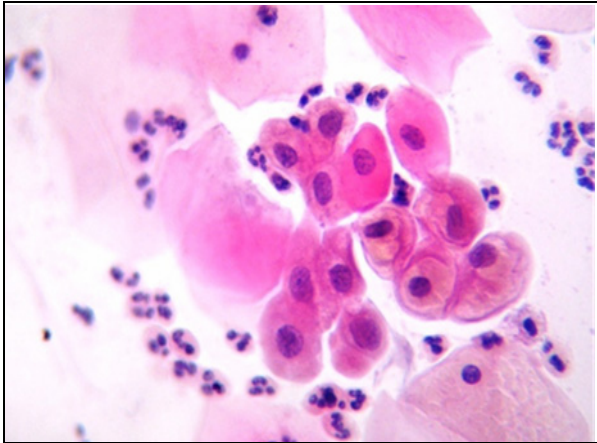
Između histološkog i citološkog nalaza ispitanica postoji statistički značajna pozitivna povezanost (Spearman $r=0,829$, $p<0,001$).

Kod 113 ispitanica sa histološki dijagnostikovanim cervicitisom, najčešći citološki nalaz bio je ASCUS (sl. 4); dijagnostikovao je kod 58 (51,3%) ispitanica. NHIL (PAII) imalo je 49 (43,4%) ispitanica (sl. 3), a ASC-H (PA IIIa) 6 (5,3%) ispitanica.

Od 43 ispitanice sa histološki verifikovanim LSIL-om (CIN1) na grliću materice najčešći citološki nalaz bio je ASCH (sl.5) koji je dijagnostikovao kod 23 (53,5%) žene, zatim citološki nalaz LSIL (sl.6) kod 13 (30,2%), pa ASCUS kod 6 (14,0%), a samo je jedna ispitanica imala citološki nalaz HSIL. U ovoj grupi žena ni jedna ispitanica nije imala citološki nalaz NHIL (PA II).

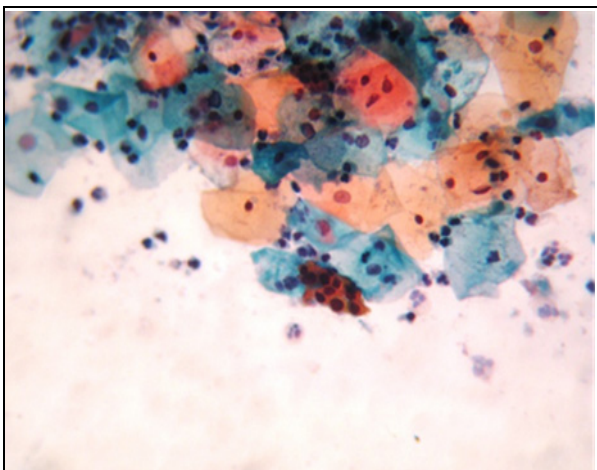


Slika 3. NHIL (PAII) Inflamacija. (Cervikalni razmaz br. 140/14), PA, 200X

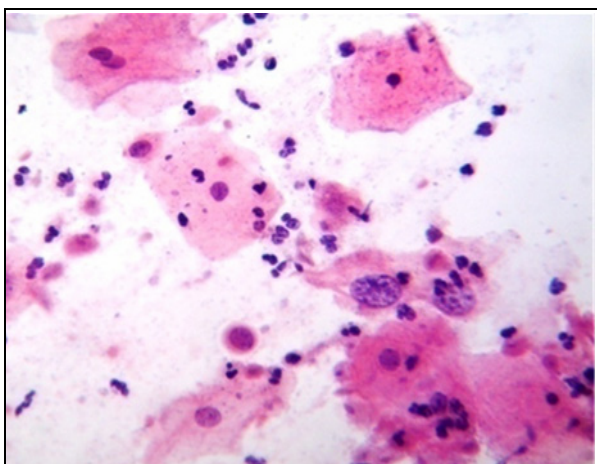


Slika 4. ASCUS. (Cervikalni razmaz br. 970/14), PA, 400X

Od 25 ispitanica sa histološki dijagnostikovanim HSIL (CIN2/3) promenama na grliću materice citološki nalaz LSIL dijagnostikovao je kod 11 (44,0%) ispitanica, HSIL/Ca kod 7 (28,0%), ASCH kod 6 (24,0%), a ASCUS samo kod jedne (4,0%) ispitanice.

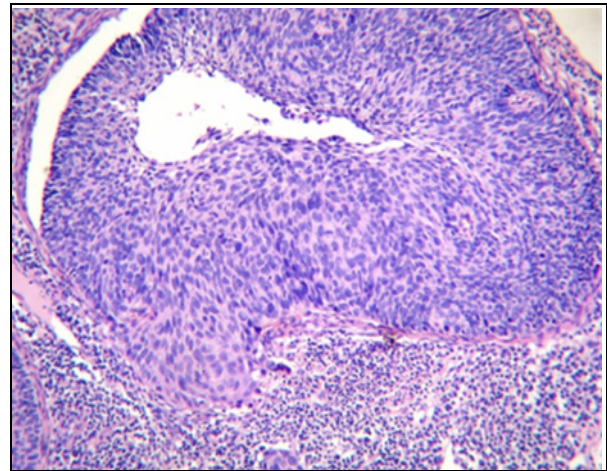


Slika 5. ASCH (PAIIIa) Nekoliko diskariotičnih ćelija (strelica). (Cervikalni razmaz br. 874/14), PA, 200X

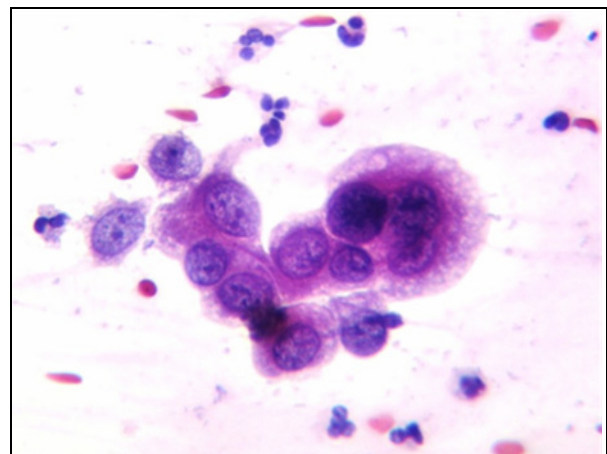


Slika 6. LSIL(PAIIIb) Nekoliko diskariotičnih ćelija (Cervikalni razmaz br. 632/14), PA, 400X

Od 9 ispitanica sa histološki dijagnostikovanim karcinomom 7 (77,8%) je imalo citološki nalaz HSIL/Ca, jedna ASCH, a jedna LSIL. Histološki nalaz karcinoma planocellulare prikazan je na slici 7 a citološki nalaz HSIL na slici 8.



Slika 7. Carcinoma planocellulare, Invazija u cervikalnu stromu. (strelica). (Biopsija br. 396/14), HE, 200X



Slika 8. HSIL. Diskariotične ćelije sa uvećanim, hiperhromatičnim jedrima. (Cervikalni razmaz. 71/13), PAPA, 400X

DIJAGNOSTIČKE PERFORMANCE PAPANICOLAU TESTA

Dijagnostičke performance Papanicolau testa prikazane su u tabelama 5, 6, 7, 8, 9.

Najbolja diskriminativnost postiže se za citološki nalaz HSIL / Ca Papanicolau testa ($Sn=77.8\%$, $Sp=97.7\%$).

Stopa lažno negativnih nalaza kod histološkog nalaza LSIL (CIN1) i citološkog nalaza ASCH (PAIIIa) (tabela 5) bila je 14% ($100-86=14$), a stopa lažno pozitivnih nalaza 9,4% ($100-90,6=9,4$).

Stopa lažno negativnih nalaza kod histološkog nalaza HSIL (CIN2/3) i citološkog nalaza ASCH (PAIIIa) (tabela 6) bila je 4% ($100-96=4$), a stopa lažno pozitivnih nalaza 9,4% ($100-90,6=9,4$).

Stopa lažno negativnih nalaza kod histološkog nalaza karcinoma planocellulare i citološkog nalaza ASCH (PAIIIa) (tabela 7) bila je 0% ($100-100=0$), a stopa lažno pozitivnih nalaza 9,4% ($100-90,6=9,4$).

Tabela 5. Dijagnostičke performanse Papanicolau testa za diskriminaciju LSIL u odnosu na cervicitis (L)

Kriterijum	Senzitivnost	95% CI	Specifičnost	95% CI
ASCUS	100.0	91.8 - 100.0	0.0	0.0 - 5.6
ASCH (PAIIIIa)	86.0	72.1 - 94.7	90.6	80.7 - 96.5
LSIL (PAIIIIb)	32.6	19.1 - 48.5	100.0	94.4 - 100.0
HSIL / Ca	0.0	0.0 - 8.2	100.0	94.4 - 100.0
Površina ispod ROC krive = 0.899 (95%CI 0.825 - 0.949)				

Tabela 6. Dijagnostičke performanse Papanicolau testa za diskriminaciju HSIL u odnosu na cervicitis (H)

Kriterijum	Senzitivnost	95% CI	Specifičnost	95% CI
ASCUS	100.0	86.3 - 100.0	0.0	0.0 - 5.6
ASCH (PAIIIIa)	96.0	79.6 - 99.9	90.6	80.7 - 96.5
LSIL (PAIIIIb)	72.0	50.6 - 87.9	100.0	94.4 - 100.0
HSIL / Ca	0.0	0.0 - 13.7	100.0	94.4 - 100.0
Površina ispod ROC krive = 0.967 (95%CI 0.905 - 0.993)				

Tabela 7. Dijagnostičke performanse Papanicolau testa za diskriminaciju Carcinoma planocellulare u odnosu na cervicitis (Carcinoma planocellulare)

Kriterijum	Senzitivnost	95% CI	Specifičnost	95% CI
ASCUS	100.0	66.4 - 100.0	0.0	0.0 - 5.6
ASCH (PAIIIIa)	100.0	66.4 - 100.0	90.6	80.7 - 96.5
LSIL (PAIIIIb)	88.9	51.8 - 99.7	100.0	94.4 - 100.0
HSIL / Ca	0.0	0.0 - 33.6	100.0	94.4 - 100.0
Površina ispod ROC krive = 0.995 (95%CI 0.941 - 1.000)				

Tabela 8. Dijagnostičke performanse Papanicolau testa za diskriminaciju HSIL u odnosu na LSIL (H)

Kriterijum	Senzitivnost	95% CI	Specifičnost	95% CI
ASCUS	100.0	86.3 - 100.0	0.0	0.0 - 8.2
ASCH (PAIIIIa)	96.0	79.6 - 99.9	14.0	5.3 - 27.9
LSIL (PAIIIIb)	72.0	50.6 - 87.9	67.4	51.5 - 80.9
HSIL / Ca	28.0	12.1 - 49.4	97.7	87.7 - 99.9
Površina ispod ROC krive = 0.740 (95%CI 0.620 - 0.839)				

Tabela 9. Dijagnostičke performanse Papanicolau testa za diskriminaciju Carcinoma planocellulare u odnosu na LSIL (Carcinoma planocellulare)

Kriterijum	Senzitivnost	95% CI	Specifičnost	95% CI
ASCUS	100.0	66.4 - 100.0	0.0	0.0 - 8.2
ASCH (PAIIIIa)	100.0	66.4 - 100.0	14.0	5.3 - 27.9
LSIL (PAIIIIb)	88.9	51.8 - 99.7	67.4	51.5 - 80.9
HSIL / Ca	77.8	40.0 - 97.2	97.7	87.7 - 99.9
Površina ispod ROC krive = 0.906 (95%CI 0.792 - 0.969)				

DISKUSIJA

U populaciji polno zrelih žena registruje se visoka prevalenca HPV infekcije, a relativno nizak nivo ekspresije cervikalnog karcinoma. [13,14,15,16,17]. Epidemiološke studije su potvrdile da se 40% do 75% seksualno aktivnih žena tokom života inficira HPV-om [13,36]. U 90% slučajeva tokom 12-36 meseci dolazi do spontane regresije HPV infekcije [36,37]. U oko 10% slučajeva infekcija perzistira, pri čemu se cervikalni karcinom razvija kod manje od 1% inficiranih žena (38,39). U našem istraživanju samo je kod 9 od 3868 (0,2%) ispitanica histološki verifikovan cervikalni karcinom.

Od karcinoma grlića materice najčešće oboljevaju žene između 45 i 55. godine života. U našem radu prosečna starost ispitanica sa karcinomom grlića materice iznosila je 55 godina života. Danas je zabrinjavajući podatak da je čak 37% obolelih žena mlađe od 35 godina života [40]. Najmlađa ispitanica kod koje je dijagnostikovana invazivni karcinomom cerviksa u našem istraživanju imala je 36 godina, najmlađa žena sa prema-

lignim promenama tipa LSIL (CIN1) imala je samo 18, a HSIL (CIN2/3) 28 godina života.

Uvođenje Papanicolau citološkog skrining testa za karcinom grlića materice i premaligne lezije smanjilo je incidencu i mortalitet za oko 60% (24;41). Citološka dijagnoza tj. stepen diskarioze trebalo bi da odgovara histološkoj dijagnozi tj. stepenu displazije [42]. Histopatološka dijagnoza predstavlja zlatni standard koji usmerava dalja ispitivanja i lečenje. U našem istraživanju pronašli smo značajnu pozitivnu korelaciju između histološkog i citološkog nalaza, odnosno porast težine histološke lezije pratio je teži citološki nalaz (Spearman $r = 0,829$, $p < 0,001$). Naši rezultati su u skladu sa rezultatima drugih autora [1,41,43].

Iako posredno zavisi od kvaliteta uzimanja i obrade uzorka citološka dijagnoza je ipak rezultat subjektivne procene i interpretacije nalaza od strane citologa [40]. Zato postoji određen stepen lažno pozitivnih (10-30%) i lažno negativnih (15-50%) rezultata [1,3,44]. U našem istraživanju lažno negativne i lažno pozitivne rezultate ocenili smo za citološki nalaz ASCH (PA IIIa) u diskriminaciji LSIL (CIN1), HSIL (CIN2/3) i planocelularnog karcinoma od cervicitisa. Lažno negativnih nalaza bilo je 14%, a lažno pozitivnih 9,4% kod ispitanica sa LSIL (CIN1).

Manji procenat lažno negativnih rezultata (4,0%) bio je kod težih premalignih promena tipa HSIL (CIN2/3), a kod ispitanica sa karcinomom nije bilo lažno negativnih nalaza. Procenat lažno pozitivnih nalaza kod ispitanica sa HSIL (CIN2/3) i karcinomom bio je isti (9,4%). Kao što smo napomenuli u citološkoj analizi ne postoje jasni parametri koji pokazuju stepen diskarioze, već je to impresija citologa. Epitelne ćelije u mnogim procesima kao što su zapaljenje, regeneracija, metaplazija i atrofija mogu biti slične diskariotičnim ćelijama, pa broj lažno pozitivnih nalaza može biti veći [26].

Pouzdanost testa ocenjuje se dijagnostičkim performansama u koje spadaju i senzitivnost i specifičnost. Senzitivnost je sposobnost testa da identifikuje one koji stvarno imaju bolest. Za cervikalnu citologiju (Papanicolaou test) senzitivnost znači proporciju pozitivnih citoloških nalaza u grupi žena sa premalignim i malignim cervikalnim lezijama. Obrnuto je proporcionalna lažno negativnim nalazima. Prema podacima iz literature, senzitivnost zavisi od dijagnostičkog raspona koji se ocenjuje [40,45]. Najčešće se ocenjuju jedna ili dve dijagnostičke grupe (CIN ukupno, CIN1/CIN2 zajedno, CIN2/CIN3 zajedno, LSIL/HSIL, CIN/invazivni karcinom). Što je veći broj histoloških dijagnoza koje se citološki moraju prepoznati, ukupna senzitivnost Papanicolaou testa je niža. Zbog toga smo u našem radu ocenili dijagnostičke performanse Papanicolaou testa posebno za svaku citološku i histološku dijagnozu. Prema podacima iz literature senzitivnost se kreće u granicama od 17,3% do 86,9% [1,18,33]. U našem istraživanju senzitivnost je bila viša za neke citološke dijagnoze u odnosu na podatke iz literature. Najviša senzitivnost od 100% ocenjena je pri diskriminaciji Ca planocellulare od cervicitisa za citološku dijagnozu ASCH (PAIIIa). Takođe, visoka senzitivnost od 96% ocenjena je i za diskriminaciju HSIL od cervicitisa za istu citološku dijagnozu ASCH (PAIIIa). Viša senzitivnost Papanicolaou testa, u odnosu na podatke iz literature, može se objasniti preciznom procenom citologa u selekciji stvarno obolelih žena [1] i manjim brojem histoloških dijagnoza koje se citološki moraju prepoznati. Za diskriminaciju LSIL (CIN 1) od cervicitisa senzitivnost je iznosila 86% za citološki nalaz ASCH (PAIIIa) i u skladu je sa podacima iz literature, kao i vrednosti za senzitivnost u diskriminaciji HSIL (CIN2/3) i Ca planocellulare od LSIL (CIN1) koje su bile u rasponu od 72 do 77,8% za citološki nalaz LSIL (PA IIIb) i HSIL (PAIIIb/IV)/Ca.

Specifičnost (Sp) je sposobnost testa da isključi postojanje bolesti. Za cervikalnu citologiju, znači proporciju negativnih citoloških nalaza u grupi žena bez premaligne ili maligne lezije cerviksa. Obrnuto je proporcionalna broju lažno pozitivnih nalaza. U našem istraživanju ocenili smo visoku specifičnost Papanicolaou testa od 90,6% kod diskriminacije LSIL-a(CIN1), HSIL-a (CIN2/3) i planocelularnog karcinoma od cervicitisa za citološki nalaz ASCH(PAIIIa), i specifičnost od 100% u diskriminaciji LSIL(CIN1), HSIL(CIN2/3) i planocelularnog karcinoma od cervicitisa za citološki nalaz LSIL(PAIIIb). Visoka specifičnost Papanicolaou testa od 72% do 99,4% ocenjena je i kod drugih autora [18,33].

Specifičnost Papanicolaou testa je zadovoljavajuća, nezavisno od težine lezije, a senzitivnost Papanicolaou testa zavisi od težine lezije i viša je kod težih cervikalnih lezija, pa je tačnost Papanicolaou testa bila veća kod ispitanica sa težim cervikalnim lezijama tipa HSIL (CIN 2/3) i

planocelularni karcinom, što je u skladu sa nalazima drugih autora [42,43,44].

Najveće dileme u citološkoj analizi epitelnih ćelija cervikalnih razmaza Papanicolaou testa predstavljaju interpretacije citoloških nalaza ASCUS, ASCH (PA IIIa) i LSIL (PA IIIb), [46,47]. U našem istraživanju od 65 ispitanica sa citološkim nalazom ASCUS njih 58 je imalo cervicitis, a 7 premaligne promene (6 LSIL i jedna HSIL), pa zbog toga smatramo da pacijentkinje sa citološkim nalazom ASCUS treba češće kontrolisati. Međutim, od 36 ispitanica sa citološkim nalazom ASCH (PA IIIa) čak je 30 imalo premaligne ili maligne promene na grliću materice; kod 23 histološki je verifikovan LSIL (CIN1), kod 6 HSIL (CIN2/3) i kod jedne karcinom. Ovaj citološki nalaz ocenjen je najvišim dijagnostičkim performansama u diskriminaciji LSIL (CIN1), HSIL (CIN2/3) i Ca planocellulare u odnosu na cervicitis (Sn od 86 do 100%, a Sp 90,6%). Visokim dijagnostičkim performansama ocenjen je i citološki nalaz LSIL (PA IIIb) u diskriminaciji HSIL i Ca planocellulare u odnosu na cervicitis (Sp 100%; a Sn 72% za HSIL i Sp 100%, Sn 88,9% za Ca planocellulare). Od 25 ispitanica sa citološkim nalazom LSIL (PA IIIb) sve su imale cervikalne lezije: kod 13 je histološki verifikovan LSIL(CIN1), kod 11 HSIL(CIN2/3) i kod jedne karcinom. Ovaj citološki nalaz ocenjen je najvišim dijagnostičkim performansama u diskriminaciji HSIL-a (CIN2/3) od LSIL-a (CIN1) (Sn 72% i Sp 67,4%). Ocnom dijagnostičkih performansi citološke dijagnoze ASCH (PA IIIa) i LSIL (PA IIIb) pouzdano su ukazivale na postojanje cervikalnih lezija. Na osnovu naših rezultata koji su u skladu sa podacima iz literature [46,47] smatramo da žene sa citološkom dijagnozom ASCH (PA IIIa) i LSIL (PA IIIb) treba češće kontrolisati i lečiti.

ZAKLJUČAK

Postoji značajna pozitivna korelacija između citoloških i histoloških nalaza u otkrivanju premalignih i malignih promena na grliću materice. Papanicolaou test je pouzdan u detekciji cervikalnih lezija, naročito u detekciji težih cervikalnih lezija tipa HSIL (CIN2/3) i planocelularni karcinom. Specifičnost Papanicolaou testa je zadovoljavajuća i ne zavisi od težine cervikalne lezije, a senzitivnost testa se povećava sa težinom cervikalne lezije. Senzitivnost testa je takođe veća ukoliko je manji broj histoloških dijagnoza koje se citološki moraju prepoznati. Citološke dijagnoze ASCH (PAIIIa) i LSIL (PAIIIb) mogu pouzdano ukazati na postojanje premalignih cervikalnih lezija kod žena, pa pacijentkinje sa tim nalazima treba češće kontrolisati i lečiti.

LITERATURA

1. Vitković L (2011). Značaj molekularnih markera u histološkoj i citološkoj analizi epitela grlića materice. Doktorska disertacija. Priština, Kosovska Mitrovica.
2. Žuža-Jurica S, Dabo J, Utješinović-Gudelj V, Oluić-Kabalin G, Mozetić V (2009). Humani papiloma virus: prevencija, cijepljenje, liječenje. *Medicina* 45(1):49-55.
3. Parkin DM, Bray F (2006). Chapter 2: the burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 24(3):11-25.
4. Doorbar J (2006). Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci* 110: 525-541
5. De Villiers E-M, Fauquet C, Brocer TR, Bernard H-U, zur Hausen H (2004). Classification of papillomaviruses. *Virology* 324:17-27.
6. Subramanya D, Grivas PD. HPV and cervical cancer: up-dates on an established relationship. *Postgrad Med* 2008;120:7-13.
7. Vitković L, Mitić B.N, Piperski V, Trajković G, Anđeliković Z, Vukićević D, Stević S (2011). Ekspresija proteina p16INK4a u normalnom i displastično promjenjenom epitelu grlića materice. *Naučni časopis Medicinskog fakulteta i Društva lekara Kosova i Metohije SLD-Praxis medica*; 39(3-4):13-17
8. Gharizadeh B, Calantari M, Garsia CA, Johanson B, Nyren P (2001). Typing of human papillomavirus by pyrosequencing. *Lab Invest* 81: 673-679.
9. Lacey CJ (1992). Assessment of exposure to sexually transmitted agents other than human papillomavirus. In: Munoz N, Bosch FX, Shah KV, Meheus A, eds: *The Epidemiology of Cervical Cancer and Human Papillomavirus* (IARC Scientific Publications No. 119), Lyon, pp. 93-105.
10. Halfon P, Trepo E, Antoniotti G, Bernot C, Cart-Lamy P, Khiri H et al. (2007). Prospective Evaluation of the Hybrid Capture 2 and AMPLICOR Human Papillomavirus (HPV) Test for detection of 13 High-Risk HPV Genotypes in Atypical Squamous cells of Uncertain Significance. *J Clin Microbiol* 45(2):313-316.
11. Reddout N, Christensen T, Bunell A, Jensen D, Jonson D, O'Malley S et al (2007). High risk HPV types 18 and 16 are potent modulators of oral squamous cell carcinoma phenotypes in vitro. *Infect Agent Cancer* 2:21-33.
12. Uusküla A, Kals M, Kosenkanian L, McNutt LA, De Hovitz J (2010). Population based type-specific, prevalence of high-risk human papillomavirus infection in Estonia. *Infectious Diseases* 10:63.
13. Ho GY, Burk RD, Klein S, Kadish AS, Chang CJ, Palan P et al (1995). Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 87(18):1365-1371.
14. Franco E, Franco DE, Ferenczy A (2001). Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ* 164(7):1017-25.
15. Santos C, Munoz, N, Klug S, Almonte M, Guerrero I, Alvarez M et al. (2001). HPV types and cofactors causing cervical cancer in Peru. *Br J Cancer* 85:966-971
16. Castellsague X, Munoz N (2003). Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis – Role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr* 31:20-28.
17. Wang SS, Hildesheim A (2003). Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. *J Natl Cancer Inst Monogr* 31:35-40.
18. IARC (2007). IARC Monographs on the evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 90. Human Papillomaviruses, Lyon.
19. Solomon D (1989). The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. *Acta Cytol* 33:567-574.
20. Popović-Lazić J (2006a). Histološka slika cervikalnih intraepitelnih neoplazija. U: Stanimirović B (urednik) *Dijagnostika i liječenje oboljenja cerviksa, vagine i vulve*. Kolposkopski atlas. Elit-Medica, Beograd, 23-26.
21. zur Hausen H (2002). Papillomaviruses and cancer: From basic studies to clinical application. *Nature* 2:342-350.
22. von Knebel Doeberitz M (2002) New markers for cervical dysplasia to visualise the genomic chaos created by aberrant oncogenic papillomavirus infections. *European Journal of Cancer*, 38:2229-2242.
23. IARC (2005). IARC Handbooks of Cancer Research Prevention. Vol. 10. Cervix Cancer Screening, Lyon.
24. Papanicolaou GN, Traut HF (1941) The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *Arch Pathol Lab med* (1997)121:211-224.
25. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, et al (2000). Accuracy of the Papanicolaou Test in Screening for and Follow-up of Cervical Cytologic Abnormalities: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 132:810-819.
26. Pop Trajović Z (2006). Citološka slika cervikalnih intraepitelnih neoplazija. U: Stanimirović B (urednik) *Dijagnostika i liječenje oboljenja cerviksa, vagine i vulve*. Kolposkopski atlas. Elit-Medica, Beograd, 9-12.
27. Pavlović S (1980). Citologija ženskih genitalija. Prosveta, Niš
28. Liaw KL, Glass AG, Manos MM, Greer CE, Scott DR, Sherman M et al. (1999). Detection of human papillomavirus DNA in cytological normal women and subsequent cervical squamous intraepithelial lesions. *J Natl Cancer Inst* 91:954-960.
29. Panjković M, Ivković-Kapic T (2008). Etiology and pathogenesis of precancerous lesions and invasive cervical carcinoma *Med Pregl* 61 (7-8):364-368.

30. Solomon D, Davey D, Kurman R (2002). The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 287:2114-2119.
31. National Cancer Institute workshop (1989). The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnosis. *JAMA* 262: 931 - 934.
32. Gingrich PM (2004). Management and follow-up of abnormal Papanicolaou tests. *J Am Med Wom Associat* 59: 54 - 60.
33. Yuce K (2007). VIA in screening: does it have a role in Europe? 4th European congress for Colposcopy and Cervical Pathology; Program and abstract book 15-20.
34. Cheung AN, Szeto EF, Leung BS, Khoo US, Ng AW (2003). Liquid-based cytology and conventional cervical smears: a comparison study in an Asian screening population. *Cancer* 99:331-5.
35. Fremont-Smith M, Marino J, Griffin B, Spencer L, Bolick D (2004). Comparison of the SurePath Liquid-based Papanicolaou smear with the conventional Papanicolaou smear in a multisite direct-to-vial study. *Cancer* 102:269-79.
36. Moscicki AB (2005). Impact of HPV infection in adolescent populations. *J Adoles Health* 37:3-9.
37. Benton, EC, Arends, MJ (1996). Human papillomavirus in the immunosuppressed. In: Lacey C (ed). *Papillomavirus reviews: Current research on papillomaviruses*. Leeds University Press, pp. 271-279.
38. Ostor AG (1993). Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 12(2):186-192.
39. Tindle RW (1996). Human papillomavirus vaccines for cervical cancer. *Curr Opin Immunol* 8(5):643-650.
40. Stanimirović B, Atanacković J, Babić M, Berisavac M, Bošković V, Vujkov T i sar (2006). *Dijagnostika i lečenje oboljenja cerviksa, vagine i vulve*. Kolposkopski atlas. Elit-Medica, Beograd
41. Hakama M (2000). Cervical Screening in Developing Countries. *Obst Gynecol Communications* 2:21-23.
42. Bošković V (2006). Kolposkopsko-citološka korelacija. U: Stanimirović B (urednik) *Dijagnostika i lečenje oboljenja cerviksa, vagine i vulve*. Kolposkopski atlas. Elit-Medica, Beograd, 269-273.
43. Kesić V (2000). Kolposkopija i bolesti donjeg genitalnog sistema žene. *Zavod za udžbenike i nastavna sredstva*, Beograd.
44. Murphy N, Ring M, Killaea AG, Uhlmann V, O'Donovan M, Mulcahy F, et al (2003). p16INK4A as a marker for cervical dyskariosis: CIN and cGIN in cervical biopsies and Thin PrepTM smears. *J Clin Pathol* 56:53-63.
45. Terzić B, Perišić Z, Milošević J, Sasić M, Velimirović M, Dzinić M. SIL and cytohistologic correlation with colposcopic findings. *Book of Abstracts, 14th International Congress of Cytology, Amsterdam, 2001*.
46. Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, Klusmann JP, Lee JH, Wang D et al. (2004). Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. *Int J Cancer* 108:766-772.
47. Yoshida T, Fukuda T, Sano T, Kanuma T, Owada N, Nakajima T (2004). Usefulness of Liquid-Based Cytology Specimens for the Immunocytochemical Study of p16 Expression and Human Papillomavirus Testing. *Cancer* 102:100-108.

ENGLISH

HISTOLOGICAL-CYTOLOGICAL REPORTS CORRELATION AND RELIABILITY OF PAPANICOLAOU TEST FOR THE DETECTION OF MALIGNANT CHANGES IN THE CERVIX

Vitković L.¹, Mijović M.², Vukićević D.², Đerković B.², Mitić N.², Ilić A.³, Trajković G.⁴, Jakovljević S.⁵

¹ Institute of Histology and Embryology, Medical school, Pristina, Kosovska Mitrovica

² Institute of Pathology, Medical school, Pristina, Kosovska Mitrovica

³ Institute of Statistics and Informatics, Medical school, Pristina, Kosovska Mitrovica

⁴ Institute of Statistics and Informatics, Medical school, Belgrade

⁵ Health Centre, Zvečan

SUMMARY

The incidence rate of cervical cancer in Serbia is among the highest in Europe and is 23.8 in 100.000. Papanicolaou test, colposcopy and pathohistology report are the basic method of secondary prevention of cervical cancer. The aim of the study was to examine the correlation between histological-cytological findings and reliability of the Papanicolaou test in detection of cervical lesions. We analyzed cervical smears (Papanicolaou test) in 3868 women. Among them 190 women had suspect finding and because of that they were underwent to cervical biopsy. We detected premalignant or malignant changes of the cervix in 77 women. LSIL was found at 43 (22.6%), HSIL at 25 (13.2%) and carcinoma planocellulare at 9 (4.7%) women. There is a statistically significant positive correlation (Spearman=0.829; p<0,001) between histological and cytological findings of the respondents. Most estimates of diagnostic performance of Papanicolaou test in discrimination of LSIL, HSIL and carcinoma planocellulare in accordance with cervicitis are for cytological findings of ASCH (PA IIIa) (Sp=90.6% and Sn=100% for carcinoma planocellulare; Sn = 96% for HSIL and Sn=86% for LSIL). In discrimination HSIL from LSIL the best discrimination is achieved by finding LSIL (PA IIb) Papanicolaou test (Sn=72.0%, Sp=67.4%), and in discrimination carcinoma planocellulare from LSIL best discrimination is achieved by finding HSIL (PA IIIb/IV) Papanicolaou test (Sn=77.8%, Sp=97.7%). Based on our results we can conclude that there is a positive correlation between histological-cytological findings and that the Papanicolaou test more reliable in detecting severe premalignant lesions. Cytological diagnosis of ASCH (PA IIIa) and LSIL (PA IIb) can reliably indicate the presence of premalignant cervical lesions in women, and patients with these findings must be more controlled and treated.

Keywords: cervix, Papanicolaou test, LSIL, HSIL, carcinoma planocellulare.

EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA U SRPSKIM SREDINAMA KOSOVA I METOHIIJE

AUTORI

Milić M.¹, Parlić M.¹, Kostić M.¹, Samardžić V.¹, Vukadinović Z.², Gašić M.¹,
Stevanović J.¹

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica

² Zavod za javno zdravlje Priština, Kosovska Mitrovica, Srbija

KORESPONDENT

MARIJA MILIĆ

Medicinski fakultet, Kosovska
Mitrovica, Srbija

✉ marijamilic85@gmail.com

SAŽETAK

Termin „akutni infarkt miokarda“ koristi se kada postoji dokaz za nekrozu miokarda u situaciji kada klinička slika ukazuje na ishemijsku miokarda. Prosečno godišnje u svetu od akutnog infarkta miokarda oboli 6 miliona ljudi, letalni ishod se javi kod više od 25% slučajeva. Identifikacija najvažnijih epidemioloških karakteristika infarkta miokarda u srpskim sredinama Kosova i Metohije. U radu je korišćena epidemiološka studija preseka (cross sectional). U periodu od 2004-2011 na Kosovu i Metohiji (srpske sredine) prijavljeno je ukupno 421 obolelih od akutnog infarkta miokarda. Odnos obolelih muškaraca u odnosu na broj obolelih žena iznosi 2,69:1. Najveći broj obolelih (92) kao i najviša nestandardizovana stopa incidencije akutnog infarkta miokarda (59,13/100000 stanovnika) registrovani su 2008. godine. Učestalost obolevanja od akutnog infarkta miokarda pokazuje statistički značajnu povezanost sa uzrastom obolelih i polom (hi-kvadrat =21,39, DF=1, p<0,001). Linearni trend stope incidencije pokazuje pozitivan trend sa porastom broja obolelih ($y=33.8+2.3x$). Validni podaci o umrlim osobama su dostupni za period od 2008. do 2011. godine. U tom periodu od akutnog infarkta miokarda je umrlo 166 lica. Odnos umrlih muškaraca i umrlih žena je iznosio 1,22:1. Nestandardizovane stope mortaliteta akutnog infarkta miokarda kretale su se od 41,77/100000 stanovnika, zabeležene 2008. godine do 17,35/100000 stanovnika, 2011.godine. Linearni trend stope mortaliteta pokazuje negativan trend sa smanjenjem broja umrlih ($y=26.7-3.6x$). Akutni infarkt miokarda je česta bolest na Kosovu i Metohiji. U razboljevanju dominiraju osobe muškog pola, uzrasta preko 50 godina. Gotovo 60% umrlih su stariji od 70 godina. Razboljevanje ima pozitivan trend, dok je trend umiranja negativan.

Ključne reči: infarkt miokarda, incidencija, mortalitet, Kosovo i Metohija

UVOD

Ishemijska bolest srca, takođe nazvana koronarna bolest srca, definisana je od strane Svetske zdravstvene organizacije (SZO) 1957. godine kao „akutno i hronično oštećenje srca, koje nastaje zbog smanjenja ili prestanka snabdevanja krvlju miokarda a koje je uzrokovano patološkim promenama u sistemu koronarnih arterija srca“ [1].

Prema pojednostavljenoj klasifikaciji SZO, ishemijska bolest srca ima četiri klinička oblika: nagla srčana smrt, angina pectoris (stabilna i nestabilna), akutni infarkt miokarda i ishemijska kardiomiopatija. Osnovno u ovoj klasifikaciji je odvojiti njen hronični oblik tj. stabilnu anginu pectoris od nestabilnih oblika: nestabilna angina pectoris, akutni infarkt miokarda i nagla srčana smrt [2].

Zahvaljujući većoj dostupnosti biomarkera za dijagnostikovanje, revidirani su kriterijumi za dijagnozu akutnog infarkta miokarda. Trenutno prihvaćeni međunarodni konsenzusi o definiciji infarkta miokarda preporučuju da se termin „akutni infarkt miokarda“ koristi kada postoji

dokaz za nekrozu miokarda, u situaciji kada klinička slika ukazuje na ishemijsku miokarda [3,4].

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO), prosečno godišnje u

svetu od akutnog infarkta miokarda oboli 6 miliona ljudi, pri čemu se letalni ishod javi kod više od 25% slučajeva [5].

U Republici Srbiji bez Kosova i Metohije u 2012. godini broj novoobolelih od infarkta miokarda iznosi 16640, dok stopa incidencije za istu godinu iznosi 231,6 na 100000 stanovnika [6].

Detaljnijom analizom pojedinačnih uzroka smrti u Srbiji, u strukturi svih uzroka smrtnog ishoda, smrtnost od pojedinih kliničkih oblika ishemijske bolesti srca, u koje spada i akutni infarkt miokarda, je među prvih deset. Usled pomeranja uzrasne granice obolevanja i umiranja od ishemijske bolesti srca, kod osoba uzrasta od 20 do 64 godine, smrtnost od akutnog infarkta miokarda je već na drugom mestu, iza mortaliteta od raka pluća [7]. U 2012. godini, standardizovana stopa mortaliteta od infarkta miokarda iznosila je 78 na 100.000 stanovnika,

tačnije u toku 2012. godine od infarkta miokarda umrlo je 5615 osoba [6].

Pokrajina Kosovo i Metohija, prema Ustavu Republike Srbije je sastavni deo teritorije Republike Srbije. Tokom devedesetih godina dvadesetog veka, Kosovo i Metohija je bilo poprište oružanih sukoba između dela etničkih Albanaca i oružanih snaga Republike Srbije, a marta meseca 1999. godine snage NATO alijanse su bombardovale tadašnju Saveznu Republiku Jugoslaviju. Sa juga Kosova i Metohije proterano je više od 200.000 Srba i drugih nealbanaca. Multietnički karakter Pokrajine nakon ovih događaja je narušen.

Trenutno je sever Pokrajine pretežno naseljen Srbima, a južni, izuzev srpskih enklava u centralnom delu Kosova, pretežno Albancima. Granica između ova dva dela pokrajine postala je reka Ibar.

Kosovo i Metohija je najsiromašnije područje u regionu, sa nedovoljno razvijenim industrijskim sektorom, visokom stopom nezaposlenosti, niskim kvalitetom obrazovanja, zabrinjavajućim socijalnim stanjem stanovništva i čestim etničkim sukobima. Život u srpskim enklavama odvija se pod stresnim uslovima i sa niskim socio-ekonomskim mogućnostima. Život u ovako nestabilnom politički-bezbedonosnom području bitno utiče na zdravlje svih stanovnika.

Ovo istraživanje odnosi se na srpske sredine jer su druge sredine, nakon oružanih sukoba, ostale nedostupne našoj zdravstvenoj službi.

CILJ RADA

Osnovni ciljevi rada su:

- Analiza kretanja obolelih i umrlih od infarkta miokarda u dužem vremenskom periodu,
- Utvrđivanje i analiza demografskih, topografskih i hronoloških distribucija i frekvencija obolelih i umrlih od akutnog infarkta miokarda,
- Stvaranje mogućnosti da izvedeni zaključci omogućе definisanje potencijalnih mera prevencije infarkta miokarda.

MATERIJAL I METODE

Kao materijal za sagledavanje veličine problema akutnog infarkta miokarda i izvođenje zaključaka korišćeni su podaci iz Registra za hronične nezarazne bolesti Zavoda za javno zdravlje Priština sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici. Korišćeni podaci nisu u potpunosti pouzdani zbog teškoća zdravstvene službe u ukupnom registrowanju zaraznih i nezaraznih bolesti na Kosovu i Metohiji kao i zbog nepouzdatih podataka o broju stanovnika na ovoj teritoriji.

U radu je korišćena epidemiološka studija preseka (cross sectional) [8,9].

Za analizu podataka korišćene su metode deskriptivne i analitičke statistike. Od deskriptivnih statističkih metoda korišćeni su relativni brojevi, a od analitičkih metoda korišćen je hi-kvadrat test. Razvojna tendencija pojava analizirana je linearnim trendom. Kriterijum za statističku značajnost bio je $p < 0,05$. Za statističku obradu rezultata korišćen je softverski program SPSS Statistics 20.

REZULTATI I DISKUSIJA

Istraživanje se odnosi na vremenski period od osam godina (2004-2011.). U tom periodu na Kosovu i Metohiji (srpske sredine) prijavljeno je ukupno 421 obolelih od akutnog infarkta miokarda. Obolelih osoba muškog pola bilo je 307 (72,9 %) a ženskog 114 (27,1%). Odnos obolelih muškaraca u odnosu na broj obolelih žena iznosi 2,69:1. (Grafikon 1)

Table 1. Distribucija obolelih od akutnog infarkta miokarda prema uzrastu i polu u srpskim sredinama Kosova i Metohije, 2004-2011. godina

Uzrast	Muškarci		Žene		Ukupno	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%
30-39	7	2,3	0	0	7	1,7
40-49	38	12,4	7	6,1	45	10,7
50-59	101	32,9	21	18,4	122	29,0
60-69	86	28,0	36	31,6	122	29,0
>70	75	24,4	50	43,9	125	29,7
Ukupno	307	100,0	114	100	421	100

Grafikon 1. Oboleli od akutnog infarkta miokarda prema polu u srpskim sredinama Kosova i Metohije u period od 2004. do 2011. godine

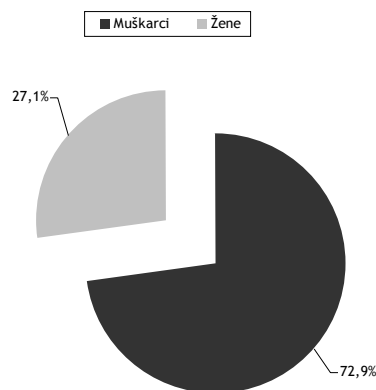


Table 2. Topografska distribucija obolelih od akutnog infarkta miokarda u srpskim sredinama Kosova i Metohije, 2004-2011. godina

Opština	Oboleli	
	Broj	%
Kosovska Mitrovica	152	36,1
Zvečan	59	14,0
Leposavić	111	26,4
Zubin Potok	27	6,4
Orahovac	4	0,9
Goraždevac	3	0,7
Priluzje	23	5,5
Vitina	1	0,2
Gračanica	6	1,4
Gnjilane	7	1,7
Kosovo Polje	5	1,2
Štrpce	23	5,5
Ukupno	421	100,0

Table 3. Broj umrlih od akutnog infarkta miokarda u srpskim sredinama Kosova i Metohije, 2008-2011. godina *

Godina	Broj obolelih	Broj umrlih	Letalitet %
2008	92	65	70,6
2009	70	36	51,4
2010	51	38	74,5
2011	54	27	50,0
Ukupno	267	166	62,1

* Validni podaci o umrlim osobama dostupni samo za navedeni period

Grafikon 2. Broj obolelih osoba od akutnog infarkta miokarda u srpskim sredinama Kosova i Metohije, 2004-2011. godine

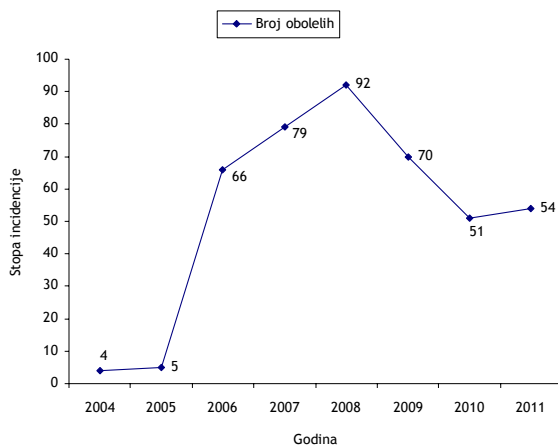
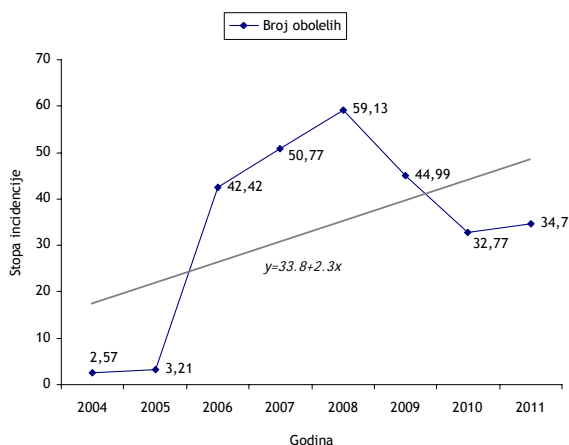


Table 4. Distribucija umrlih od akutnog infarkta miokarda prema uzrastu i polu u srpskim sredinama Kosova i Metohije, 2008-2011. godina

Uzrast	Muškarci		Žene		Ukupno	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%
30-39	3	3,3	1	1,4	4	2,4
40-49	4	5,4	1	1,4	6	3,6
50-59	16	17,5	5	6,8	21	12,6
60-69	22	23,9	14	18,9	36	21,7
70 i više	46	50	53	71,6	99	59,7
Ukupno	92	100,0	74	100	166	100

Grafikon 3. Stope incidencije i linearni trend od akutnog infarkta miokarda u srpskim sredinama Kosova i Metohije u periodu od 2004-2011. godine



Najveći broj obolelih (92) registrovan je 2008. godine, što čini 21,9% u ukupnom razbolevanju u posmatranom periodu. Najviša nestandardizovana (sirova) stopa incidencije akutnog infarkta miokarda za posmatrani period (59,13 na 100000 stanovnika) registrovana je takođe u toku 2008. godine. U istoj godini u Srbiji je broj obolelih od akutnog infarkta miokarda iznosio 17360, sa incidencijom za tu godinu od 236,2 na 100000 stanovnika (10). U posmatranoj godini stopa incidencije u Srbiji je gotovo četiri puta veća nego u srpskim sredinama Kosova i Metohije, što verovatno ukazuje na podregistraciju ovog obolenja, kako je prikazano na grafikonu 2. (Grafikon 2)

Analizom obolevanja prema uzrastu, najmlađi oboleli (7) registrovani su u uzrastnoj grupi od 30-39 godina a najstariji (125) u uzrastnoj grupi 70 i više godina.

Grafikon 4. Stope mortaliteta sa trendom od akutnog infarkta miokarda u srpskim sredinama Kosova i Metohije u periodu od 2008-2011. godine

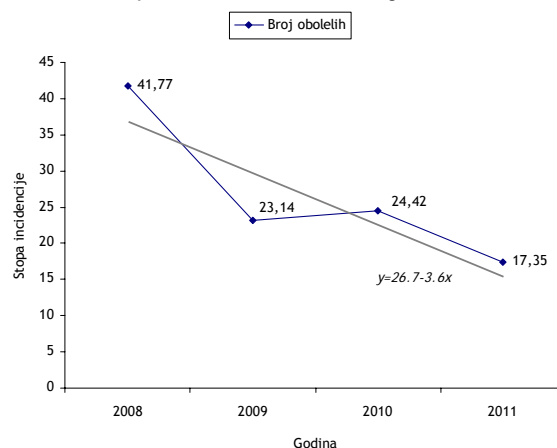


Table 5. Topografska distribucija umrlih od akutnog infarkta miokarda u srpskim sredinama Kosova i Metohije, 2008-2011. Godina

Opština	Umrli	
	Broj	%
Kosovska Mitrovica	34	20,5
Zvečan	10	6,0
Leposavić	33	19,9
Zubin Potok	20	12,0
Orahovac	5	3,0
Lipljan	2	1,2
Priluzje	1	0,6
Vitina	4	2,4
Novo Brdo	1	0,6
Gnjilane	28	16,9
Kosovo Polje	6	3,6
Štrpce	22	13,3
Ukupno	166	100,0

Učestalost obolevanja od akutnog infarkta miokarda pokazuje statistički značajnu povezanost sa uzrastom obolelih i polom. (hi-kvadrat =21,39, DF=1, p<0,001). Osobe muškog pola statistički značajno učestalije obolevaju u uzrastnoj grupi 50-59 godina nego žene iste starosne dobi (hi-kvadrat =7,77, DF=1, p<0,05), dok žene statistički značajno učestalije obolevaju u uzrastnoj grupi 70 i više godina (hi-kvadrat =14,11, DF=1, p<0,001) nego muškarci iste starosne dobi, što je u korelaciji sa podacima iz Centralne Srbije i Vojvodine (6). (Tabela 1)

Od četrnaest opština na Kosovu i Metohiji sa srpskim stanovništvom, u posmatranom periodu, akutni infarkt miokarda je registrovana u 12 opština. Najveći broj obolelih registrovan je u opštini Kosovska Mitrovica (152), što u ukupnom razbolevanju čini 36,1%. (Tabela 2)

Linearni trend stope incidencije obolevanja od akutnog infarkta miokarda pokazuje pozitivan trend sa porastom broja obolelih ($y=33.8+2.3x$). (Grafikon 3)

Validni podaci o umrlim osobama bili su nam dostupni za period od 2008. do 2011. godine. U tom periodu od akutnog infarkta miokarda obolelo je 267 lica, a umrlo 166 lica, sa letalitetom od 62,17%, kako je prikazano na tabeli 3. (Tabela 3)

Više umiru osobe muškog pola, kojih je u posmatranom periodu od četiri godine, bilo 91 (54,8%). Letalni ishod bolesti kod osoba ženskog pola registrovan je kod 75 osoba (45,2%). Odnos umrlih muškaraca i umrlih žena je iznosio 1,22:1.

Nestandardizovane stope mortaliteta akutnog infarkta miokarda kretale su se od 41,77 na 100000 stanovnika, zabeležene 2008. godine do 17,35 na 100000 stanovnika, 2011.godine, što je u skladu sa podacima iz Republike Srbije, gde su te stope bile u rasponu od 93,2 na 100000 stanovnika (2008.) do 76,6 na 100000 stanovnika (2011.) (10,11).

U poređenju sa drugim zemljama evropskog regiona, koje su dostavile podatke o mortalitetu za 2009. godinu, Srbija se sa stopom od 113,8 na 100000 stanovnika, nalazila u grupu zemalja sa srednjim rizikom umiranja od ishemijskih bolesti srca u koje spada i akutni infarkt miokarda (12).

Tokom posmatranog perioda od četiri godine, u uzrasnim grupama do 30. godine nije zabeležen ni jedan slučaj umrlih osoba od akutnog infarkta miokarda. U strukturi umrlih od akutnog infarkta miokarda zabeleženo je najveće učešće u dobnim grupama, 60-69 (21,7%) i 70 i više (59,7%) . (Tabela 4)

U istom periodu, gledano prema topografskoj distribuciji, zapaža se najveće učešće u strukturi umrlih od akutnog infarkta miokarda u opštinama Kosovska Mitrovica (20,5%) i Leposavić (19,9%), koje spadaju među opštine koje se nalaze severno od reke Ibar, dok najveće učešće u strukturi umrlih od akutnog infarkta miokarda među opštinama koje se nalaze južno od reke Ibar ima srpska enklava Gnjilane (16,9%). (Tabela 5)

Linearni trend stope mortaliteta od akutnog infarkta miokarda pokazuje negativan trend sa smanjenjem broja umrlih ($y=26.7-3.6x$). Analitička studija kojom se ispitalo zdravlje stanovnika u Srbiji u jedanaestogodišnjem periodu (1997-2007) takođe pokazuje da linearni trend stope mortaliteta od akutnog infarkta miokarda pokazuje negativan trend sa smanjenjem broja umrlih, naročito kod osoba muškog pola [13]. (Grafikon 4)

LITERATURA

1. Ščekić M. Vučina: Koronarna bolest. „Cvetnik“, Novi Sad, 1997 : 1-39
2. Nedeljković I. Srećko i saradnici: Kardiologija, Medicinsku fakultet Univerziteta u Beogradu. Društveno preduzeće za izdavačko trgovinsku delatnost i stručno usavršavanje. Beograd, 2000. ISBN 86-80431-04-4: 1105-1111
3. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC): ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. European Heart Journal (2012) 33, 2551-2567doi:10.1093/eurheartj/ehs215
4. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. Eur heart J 2007; 28:2525-2538.

ZAKLJUČAK

Iz izloženog možemo zaključiti da:

- Akutni infarkt miokarda češće se javlja kod osoba muškog pola,
- Najveće stope oboljenja su registrovane u uzrastnoj grupi iznad 50 godina,
- Približno 60% umrlih osoba pripada starosnoj grupi 70 i više godina,
- Stope incidencije od akutnog infarkta miokarda imaju pozitivan trend sa porastom broja obolelih ($y=33.8+2.3x$), dok stope mortaliteta od infarkta miokarda imaju negativan trend sa smanjenjem broja umrlih ($y=26.7-3.6x$), što je verovatno u skladu sa primenom savremenijih metoda lečenja. Neophodno je izvršiti dodatna istraživanja faktora rizika, kako bi se problem obolevanja i umiranja od infarkta sveobuhvatno razjasnio.

PREDLOG MERA

U cilju kvalitetnijeg sagledavanja veličine problema akutnog infarkta miokarda, neophodno je objediniti podatke za celokupnu teritoriju Kosova i Metohije, kao i ažurirati dostavu relevantnih podataka Zavodu za javno zdravlje.

Takođe treba edukovati lekare kliničare na pouzdanom postavljanju dijagnoze akutnog infarkta miokarda i adekvatnom šifriranju osnovnog uzroka bolesti i smrtnog ishoda.

Kao predlog mera, imperativno se nameće potreba, da se i na prostoru Kosova i Metohije primene stavovi iskazani od strane Evropskog udruženja kardiologa.

Evropsko udruženje kardiologa je kao svoj cilj zacitalo da nijedno novorođeno dete u trećem milenijumu ne umre i ne oboli od ishemijske bolesti srca ali i drugih kardiovaskularnih bolesti pre svoje 65. godine života.

Kao primarnu prevenciju preporučilo je „šifru“ koja glasi 0-3-5-140-5-3-0, a koja upućuje na zdrav način života i kontrolu faktora rizika: 0 - bez pušenja (ni aktivno ni pasivno), 3 - preporučuje se najmanje 3 km šetnje dnevno, 5 - preporučljivo je imati 5 obroka dnevno sa voćem i povrćem (najmanje 400-600 g), 140 - sistolni krvni pritisak manji od 140 mmHg, 5 - ukupni holesterol manji od 5 mmol/l, 3 - LDL holesterol manji od 3 mmol/l, 0 - bez gojaznosti i šećerne bolesti [12].

5. WHO. World Health Report 2004: Changing history, Geneva : WHO; 2004
6. Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović - Batut": Incidencija i mortalitet od akutnog koronarnog sindroma u Srbiji 2012, Beograd, 2013
7. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničkePrakse, Nacionalni vodič dobre kliničke prakse ISHEMIJSKA BOLEST SRCA, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Beograd, 2012.
8. Samardžić Svetomir, Metodologija naučnih istraživanja u medicine. Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini. Kosovska Mitrovica, 2010.
9. Parlić Milan, Samardžić Svetomir, Bašić Slobodanka i saradnici: Javno zdravlje. Medicinski fakultet Priština, sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici. Kosovska Mitrovica, 2011.
10. Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović - Batut": Incidencija i mortalitet od akutnog koronarnog sindroma u Srbiji 2008. Beograd, 2009
11. Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović - Batut": Incidencija i mortalitet od akutnog koronarnog sindroma u Srbiji 2011. Beograd, 2012
12. Mickovski Nataša, Jakovljević Branko, Lapčević Mirjana: Klasifikacija, epidemiologija, faktori rizika i primarna prevencija ishemijske bolesti srca. Srce i krvni sudovi 2011; 30(3): 145-149
13. Knežević Tanja, Grozdanov Jasmina et al. Health of Population of Serbia - 1997-2007 Analytical Study: Institute of Public Health of Serbia „Dr Milan Jovanović Batut”. Belgrade, 2009: 61-68
14. Zavod za javno zdravlje Priština sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici: Izveštaji o kretanju hronični nezaraznih bolesti na Kosovu i Metohiji (srpske sredine), 2004-2011.

ENGLISH

EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN SERBIAN AREAS OF KOSOVO AND METOHIA

Milić M.¹, Parlić M.¹, Kostić M.¹, Samardžić V.¹, Vukadinović Z.², Gašić M.¹, Stevanović J.¹

¹ Medical faculty University of Pristina, Kosovska Mitrovica

² Department of Public Health, Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

SUMMARY

The term "acute myocardial infarction" is used when there is evidence of myocardial necrosis in a situation when the clinical picture suggests myocardial ischemia. Average per year in the world of acute myocardial infarction fall ill 6 million people, lethality occur in over 25% of cases. Identification of the most important epidemiological characteristics of myocardial infarction in the Serbian areas of Kosovo and Metohija. In paper we used an epidemiological cross sectional study (cross-sectional). During the period of 2004-2011 in Kosovo and Metohija (Serbian areas) reported a total of 421 patients with acute myocardial infarction. The ratio of male patients compared to the number of female patients is 2,69:1. The largest number of patients (92) and the highest non-standardized incidence rate of acute myocardial infarction (59.13/100000 population) are registered in 2008th year. Incidence of acute myocardial infarction showed a statistically significant correlation with patients' age and gender (chi-square=21.39, df=1, p<0.001). The linear trend in incidence rates showed a positive trend with an increase in the number of patients ($y=33.8+2.3x$). Valid data on deaths were not available for the period since 2008. the 2011th year. During this period of acute myocardial infarction 166 persons died. The ratio of dead men and dead women was 1.22:1. Unstandardized mortality rates of acute myocardial infarction ranged from 41.77/100,000, recorded in the 2008th year to 17.35/100,000 inhabitants in 2011 year. The linear trend in the mortality rate showed a negative trend with a decrease in the number of deaths ($y=26.7-3.6x$). Acute myocardial infarction is a common disease in Kosovo and Metohija. The illness is dominated by males aged over 50 years. Almost 60% of deaths are people older than 70 years. This illness has a positive trend, while the trend of dying is negative.

Keywords: myocardial infarction, incidence, mortality, Kosovo and Metohija.

ZNAČAJ KOMPJUTERIZOVANE TOMOGRAFIJE U VIZUELIZACIJI PATOLOŠKIH PROCESA MEZENTERIJUMA

AUTORI

Gašić M.¹, Bogosavljević I.¹, Šaranović M.¹, Stajić S.²

¹ Institut za Anatomiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica, Srbija

² Služba za radiološku dijagnostiku, KBC "Dr Dragiša Mišović-Dedinje", Beograd, Srbija

SAŽETAK

CT dijagnostika peritonealnog prostora predstavlja kompleksan deo za skeniranje i teško ga je predstaviti na aksijalnim preseccima, jer je normalno zakrivljen u ravni. Prisustvo „zamazljenog“ ili „misty“ mezenterijuma, najčešći je znak prisustva patoloških procesa u peritonealnoj duplji. Normalno subperitonealna mast je niskih izmerenih atenuacija, te svako povećanje atenuacije ovih struktura (od -60 do 0 HU) dijagnostički je značajno. Cilj istraživanja je bio da procenimo ulogu kompjuterizovane tomografije, u eksploraciji i vizuelizaciji patoloških promena mezenterijuma. Studijom preseka obuhvaćeno je 28 osobakod kojih je obavljen CT pregled abdomena i male karlice u okviru Službe za radiološku dijagnostiku KBC „Dr Dragiša Mišović-Dedinje“ u Beogradu. Korišćen je standardni protokol snimanja abdomena, zasnovan na dinamskom ispitivanju protokolom po Rossi-ju. Sva snimanja obavljena su na 16-slajsnom skeneru. Kod 18 od ukupno 28 osoba (64%), videle su se promene na mezenterijumu koje su bile inflamatornog porekla, od toga promene po tipu „misty“ mezenterijumauočene su kod 6 osoba sa pankreatitisom (33%), kod 4 osobe sa apendicitisom (22%), kod 7 osoba sa divertikulitisom (39%), a kod jedne panikulitis sa pseudokapsulom u vidu masnog prstena (6%). U 2 osobe (7%), uočljen je „misty“ mezenterijum kao posledica tromboze gornje mezenterične vene, dok je kod 2 osobe (7%), mezenterijum bio izmenjen kao posledica hemoragične ishemijske tankog creva. Jedna osoba (4%), je imala patološki izmenjeni mezenterijum zbog primarnog tumora tankog creva (karcinoid), a kod 5 osoba (18%) bile su prisutne adhezije kao posledica sekvela nakon hirurških intervencija i zračne terapije. Senzitivnost CT dijagnostike za dobijanje pozitivnih rezultata kod osoba koje imaju inflamatorno izmenjeni mezenterijum iznosila je 90%, specifičnost metode iznosila je 87.5%. pozitivna prediktivna vrednost 94.7%, a negativna prediktivna vrednost 77.8%, uz tačnost metode 89.3%. Na osnovu visokih vrednosti senzitivnosti i specifičnosti testiranih pregleda u ovoj studiji preseka, CT dijagnostika peritonealnih prostora ima obavezno mesto u dijagnostičkom algoritmu. Zahvaljujući multidetektorskim skenerima proširene su mogućnosti eksploracije peritonealnih prostora, ali uprkos velikom doprinosu softverskih rešenja, minucioznost pri pregledu, kao i visok nivo znanja bitne su pretpostavke u radu, pa pregled ovih prostora uvek predstavlja dijagnostički izazov.

Ključne reči: CT, „misty“, mezenterijum

UVOD

Mezenterijum, opornjak tankog creva, predstavlja peritonealnu duplikaturu visceralnog peritoneuma koji obavija vijuge jejuno-ileuma duž njihove zadnje ivice. Mezenterijum ima oblik polusavijene lepeze sa dve ivice, prednjom dužine 5-6 m, koja je fiksirana za mezenterijalnu ivicu jejuno-ileuma, i zadnjom ivicom (radix mesenterii) dužine oko 15 cm, koja je fiksirana za zadnji trbušni zid. Koren mezenterijuma (radix mesenterii), se pripaja na zadnjem trbušnom zidu duž kose linije koja polazi od levog boka 2. slabinskog pršljena, zatim se pruža koso naniže i udesno, preko prednje strane kukastog nastavka pankreasa, donjeg dela duodenuma, i donje šuplje vene, prateći dalje desnu zajedničku bedrenu arteriju, zatim desnu spoljašnju bedrenu arteriju, završavajući se potom u desnoj bedrenoj jami.

Između dva lista peritoneuma koji grade mezenterijum, prolaze a. i v. mesenterica superior, plexus mesentericus superior, limfni sudovi ovog dela

tankog creva, kao i mezenterični limfni nodusi i masno tkivo. [1] Osnovne indikacije za CT pregled peritoneuma, odnosno abdomena i male karlice određene su kliničkim nalazom, prethodno sprovedenim dijagnostičkim pregledima, laboratorijskim nalazima i pre svega uputnom dijagnozom. Nalaz zamagljenog ili „misty“ mezenterijuma, najčešće je indirektan znak prisustva patoloških procesa u peritonealnoj duplji [2]. Normalno je subperitonealna mast radiolucerna, niskih izmerenih atenuacija, oko -100HU. Imajući u vidu slabu prokrvljenost mezenterijuma (za razliku od omentuma), svako povećanje atenuacije ovih struktura (od -60 do 0 HU) dijagnostički je značajno.

CILJ RADA

Cilj ovog istraživanja je procena mogućnosti eksploracije i učestalosti patoloških promena na mezenterijumu pomoću nativnog CT skena po standardnom protokolu, u odnosu na metodu eksploracije patoloških promena uz korišćenje bifazičnog postkontrast-

KORESPONDENT

MILOŠ GAŠIĆ

Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

✉ gasic.milos@yahoo.com

nog skeniranja sa odloženom intersticijalnom fazom, uz multiplanarnu rekonstrukciju na CT-u kao zlatnim standardom.

MATERIJAL I METODE

ISPITIVANI PACIJENTI

Studijom preseka obuhvaćeno je 28 osoba kojima je obavljen CT pregled abdomena, u okviru Službe za radiološku dijagnostiku KBC „Dr Dragiša Mišović-Dedinje“ u Beogradu, u periodu od februara do decembra 2013. godine. Pacijenti koji su uključeni u studiju su upućivani u dijagnostičku službu zbog nejasnih patoloških promena na jejuno-ilealnom delu creva, koje su vizuelizovane ultrazvučnim pregledom koji je prethodno radjen, kao i nedovoljno signifikantnih znakova koji bi ultrazvučnom metodom mogli da ukazuju na neku patološku promenu u ovom regionu. Svi pacijenti su uključivani u studiju nakon dobijenog pristanka.

RADIOLOŠKE METODE

CT pregledi abdomena i male karlice obavljani su na 16-slajsnom skeneru (General Electric Light Speed 16 slice). To je omogućilo kraći pregled, visoki nivo prostorne i denzitometrijske rezolucije i široku sivu skalu na dobijenim slikama, kao i dinamsko ispitivanje, što omogućava bolju karakterizaciju lezije. Korišćen je standardni protokol snimanja abdomena po Rossi-ju (3), koji uključuje pre-kontrastnu seriju snimaka, a zatim smo pristupili bifazičnom post-kontrastnom skeniranju sa odloženom intersticijalnom fazom. Svi pregledi su obavljani od strane istog radiologa, sa preko 20 godina iskustva u radu.

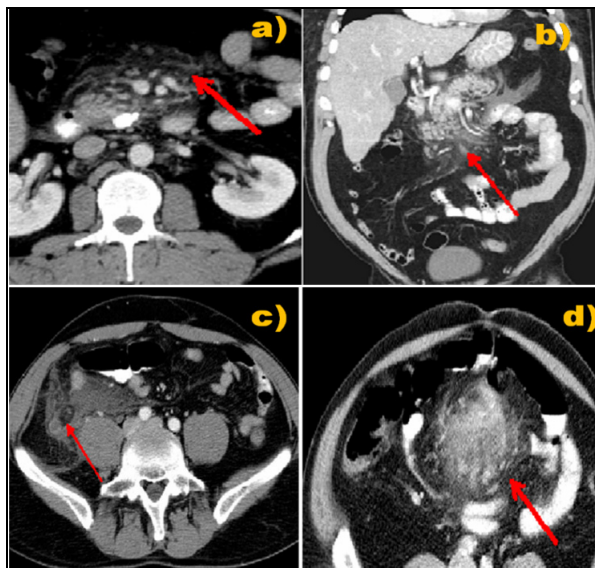
Serije nakon intravenske aplikacije kontrasta jodpromida, (Ultravist 370; sa 370 mg/ml sadržaja joda), učinjene su užom kolimacijom i tanjim presecima na 5 i 3 mm. Kontrastni agens je pojačavao vizuelizaciju vaskularnih struktura, parenhimatoznih organa, crevnog zida i tek neznatno peritoneuma. Time je omogućena diferencijacija na osnovu denziteta tih prikazanih struktura, u odnosu na lucentnu subperitonealnu i retroperitonealnu mast, tečnosti i nevascularizovane, odnosno slabo vascularizovane strukture, što omogućava identifikaciji struktura i karakterizaciju patoloških procesa na mezenterijumu.

STATISTIČKE METODE

Rezultati merenja su prikazani kao frekvence, a razlike među grupama su testirane hi-kvadrat (χ^2) testom. Dijagnostičke performanse metode su utvrđene na osnovu poređenja dijagnostičkih rezultata indeksnog testa i rezultata zlatnog standarda u vidu dijagnostičke tablice 2x2. Za zlatni standard smo uzimali CT snimanje u tri faze sa multiplanarnom rekonstrukcijom. Određivana je senzitivnost, specifičnost, odnos verodostojnosti pozitivnog, odnos verodostojnosti negativnog testa, kao i pozitivna i negativna predikativna vrednost. Za statističku analizu atributivnih varijabli koristili smo hi-kvadrat (χ^2) test. Za statističku značajnost razlike uzimana je vrednost $p < 0,05$. Podaci su statistički obrađeni u programu MedCalc verzija 11.4.2.

REZULTATI

U studiju je bilo uključeno 28 osoba, prosečne starosti $62 \pm 13,4$ godina, od čega 16 muškaraca (57.2%) i 12 žena (42.8%), kod kojih su nativnim CT pregledom abdomena i male karlice upotrebom standardnog protokola, vidjene promene po tipu „misty“ mezenterijuma. Kod 18 od ukupno 28 osoba (64%), nađene su promene inflamatornog porekla. Promene po tipu „misty“ mezenterijuma viđene su u 6 osoba sa pankreatitisom (33%), u 4 osobe sa apendicitisom (22%), kod 7 osoba sa divertikulitisom (39%) (Slika 1), a jedna osoba je imala panikulitis sa pseudokapsulom u vidu masnog prstena (6%). (Slika 2).

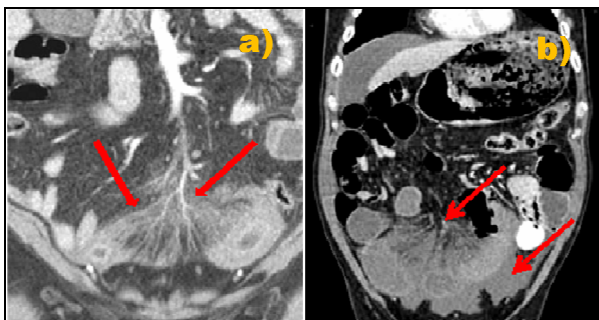


Slika 1. Aksijalni sken i MPR sa prikazom „misty“ mezenterijuma kod akutnog pankreatitisa (a, b), akutnog apendicitisa (c) i divertikulitisa (d).

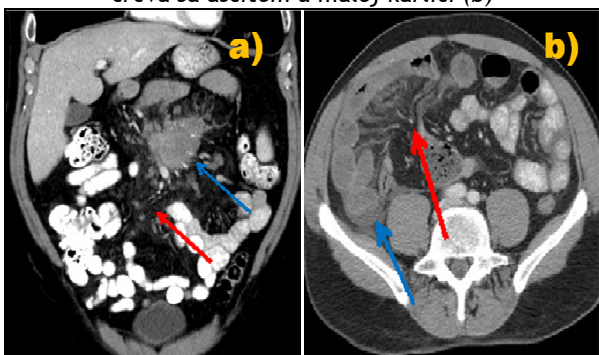


Slika 2. Prikaz mezenteričnog panikulitisa sa pseudokapsulom u vidu masnog prstena i mezenteričnim nodusima i krvnim sudovima

Naši rezultati pokazuju da je kod dve osobe "misty" mezenterijum nastupio kao posledica tromboze gornje mezenterične vene. (Slika 3a), dok je kod takođe dve osobe prikaz "misty" mezenterijum bio posledica hemoragične ishemije tankog creva. (Slika 3b). U jednom slučaju promene su uočene zbog primarnog tumora tankog creva (karcinoid) (Slika 4a), dok je kod 5 osoba (18%) "misty" mezenterijum nastao kao posledica sekvela nakon hirurških intervencija i zračne terapije uz nastanak adhezija. (Slika 4b). Međutim, najčešće promene u mezenterijumu u našoj studiji su bile inflamatorne prirode (18 od ukupno 28 osoba, odnosno 64%).



Slika 3. Prikaz „misty“ mezenterijuma kod vaskularnih poremećaja, odnosno tromboze VMS sa ishemijom i nekrozom tankog creva (a), i hemoragične ishemije tankog creva sa ascitom u maloj karlici (b)



Slika 4. „Misty“ mezenterijum kod (a) karcinoida tankog creva (plava strelica) i okolna reakcija mezenterijuma u vidu "misty" mezenterijuma (crvena strelica), i (b) kod subokluzije tankog creva zbog adhezija (crvena strelica), i manjom kolekcijom ascita intraperitonealno (plava strelica)

Tabela 1. Upoređivanje CT metoda u dijagnostikovanju inflamatornih promena na mezenterijumu

Metoda	Inflamatorne promene na mezenterijumu		UKUPNO
	pozitivan	Negativan	
CT pozitivan	18	1	19
CT negativan	2	7	9
UKUPNO	20	8	28

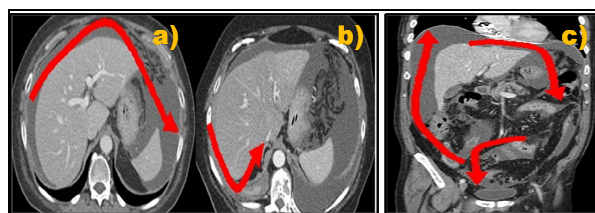
Nalazi dobijeni CT snimanjem standardnim protokolom upoređivani su sa rezultatima istih pacijenata dobijenih CT snimanjem u 3 faze sa MPR-om kao zlatnim standardom. Kao što je prikazano (Tabela 1), od ukupno 28 ispitanika obuhvaćenih ovim istraživanjem, njih 20 ispitanika je imalo prisutan inflamatorno izmenjeni mezenterijum, a 8 nije. Nalaz inflamatorno izmenjenog

mezenterijuma CT snimanjem standardnim protokolom je dobijeno 19 pozitivnih nalaza: 18 stvarno pozitivnih i 1 lažno pozitivan. Dobijeno je 9 negativnih nalaza, od čega 7 stvarno negativnih i 2 lažno negativna.

Rezultati χ^2 testa ($\chi^2=12.38$; $DF=1$; $p=0.0004$) pokazuju da postoji statistički značajna povezanost (za nivo značajnosti $p<0.05$), između inflamatornog mezenterijuma i pozitivnog nalaza na kompjuterizovanoj tomografiji. Senzitivnost CT dijagnostike za dobijanje pozitivnih rezultata kod osoba koje imaju inflamatorno izmenjeni mezenterijum iznosila je 90 %. Specifičnost CT dijagnostike da dobijemo negativne rezultate kod osoba koje nemaju inflamatorno izmenjeni mezenterijum je 87.5%. Odnos verodostojnosti pozitivnog testa je iznosio 7.2. Odnos verodostojnosti negativnog testa je iznosio 0.1. Pozitivna prediktivna vrednost iznosila je 94.7%. Negativna prediktivna vrednost iznosila je 77.8 %. Tačnost metode iznosila je 89.3 %.

DISKUSIJA

Abdominalna duplja predstavlja kompleksan prostor za skeniranje koga je teško predstaviti na aksijalnim preseccima, jer je peritonealni prostor normalno zakrivljen u ravni. Važno je znati da svi prostori peritonealne duplje potencijalno komuniciraju jedni sa drugim (Slika 5), pa patološki procesi mogu da se prenesu iz jednog kompartmana u drugi. Poznavanje anatomije peritonealnih prostora bitan je preduslov da bi razumeli puteve kretanja tečnosti i širenja patoloških procesa u abdomenu i maloj karlici [4,5].



Slika 5. Komunikacija (a) desnog prednjeg i (b) desnog zadnjeg perihepatičnog prostora sa levim subfreničnim prostorom i (c) supramezokoličnih i inframezokoličnih abdomino-peritonealnih prostora sa prostorima male karlice.

U radiološkom dijagnostičkom algoritmu pre pregleda CT-om obično se radi nativna radiografija abdomena, a obavezno ehotomografski pregled abdomena i male karlice. Posebno je značajno ehotomografskim pregledom konstatovati prisustvo tečnosti u abdomenu, odnosno maloj karlici, kao i registrovati eventualno prisustvo patološki izmenjenih limfnih nodusa, solidnih, odnosno cističnih tumorskih promena u peritonealnoj šupljini i retroperitonealno, kako bi se odabrao odgovarajući CT protokol snimanja i pažnja usmerila ka uočenim patološkim promenama. Prisustvo „zamašnjeg“ ili „misty“ mezenterijuma najčešće je indirektan znak prisustva patoloških procesa u peritonealnoj duplji. Normalno subperitonealna mast je radiolucetna, niskih izmerenih atenuacija, oko -100HU. Imajući u vidu slabu prokrvljenost mezenterijuma (za razliku od omentuma), svako povećanje atenuacije ovih struktura (od -60 do 0 HU) dijagnostički je značajno [6].

Mnogobrojni patološki procesi u ovoj regiji mogu da dovedu do pojave „misty” mezenterijuma kao što je mezenterijalni edem, koji nastaje zbog hipoalbuminije, ciroze jetre, kardiomiopatija, perikarditisa, portne hipertenzije. Zatim, zapaljenske promene u ovom regionu, na prvom mestu pankreatitisi, ali i fokalne zapaljenske promene apendicitisi, divertikulitisi, a takođe i tuberkulozne limfadenopatije se manifestuju povećanjem denziteta, i slikom zamagljenog mezenterijuma. Takođe i tumori, na prvom mestu Non-Hodgkin limfomi, ali i karcinomi pankreasa, kolona, ovarijuma, karcinoidi, pa čak i melanomi, mogu da se prikazuju i simuliraju sliku „misty“ mezenterijuma [7].

U istraživanju na velikoj seriji vidjenih patoloških promena na peritoneumu od strane Garcia-Asensio S. i saradnika [8], rađenom na 446 pacijenata, infekcije i zapaljenske promene nadjene su u skoro 36% pacijenata, uvećani limfni nodusi u 27%, neoplastični procesi i prisustvo slobodne tečnosti u oko 25%, pneumoperitoneum u oko 8%, vaskularne bolesti i traumatske lezije u blizu 3% pacijenata, a manje od 4% na sve ostale promene. U odnosu na te rezultate, u našoj studiji je „misty“ mezenterijum kao posledica inflamacije bio daleko veći i kretao se oko 64% svih pacijenata uključenih u studiju. Postoji više razloga koji bi mogli doprineti ovoj diskrepanci. Kao prvo, rezultati naše studije su izvedeni iz značajno manjeg broja obrađenih slučajeva, premda, i uz takvo ograničenje, dobijeni rezultati ukazuju na zabrinjavajuće prisustvo inflamatorne patologije u našoj populaciji. Drugo, u našoj studiji veći broj pacijenata je bio sa vaskularnim bolestima peritonealnih prostora (14%, u odnosu na 3%), što može odgovarati patologiji u našoj populaciji, odnosno većoj prevalenci aterosklerotičnih promena. Kao treće, u odnosu na prethodno navedenu studiju, naša studija pokazuje prisustvo visokog procenta sekvela nakon hirurških intervencija i zračne terapije uz nastanak adhezija (18% u odnosu na 10%), ali i značajno manji broj prikaza peritonealne „zamazljenosti“ kao sekvela neoplastičnog procesa (4% u odnosu na 25%).

Iako nema preciznih informacija o incidenci mezenterijalnog panikulitisa, evidentan je veći broj radova u poslednje vreme koji se bave ovom problematikom. U prospektivnoj studiji koju je radio Coulier B. [9], zapaža se da je prevalenca mezenterijalnog panikulitisa mnogo veća nego što se to ranije predstavljalo. Razlog za to bi mogao da bude poboljšanje tehnoloških karakteristika CT uređaja, ali i većem iskustvu osoblja u radu sa njima. U ovoj studiji Coulier B. [9], zaključuje da postoji velika tačnost CT nalaza u otkrivanju mezenterijalnog panikulitisa, sa tačnošću u oko 85% slučajeva, što je u skladu sa rezultatima i našeg istraživanja. Nekada idiopatski mezenterijalni panikulitis može da podseća na Non-Hodgkin limfom, međutim odsustvo generalizovane limfadenopatije kao i povećanje debljine i inflamacija

mezenterijuma, a ponekada i kalcifikacije, ukazuju da se radi o panikulitisu a ne limfomu [10,11].

U studiji koju su radili Gunduz Y. sa saradnicima [12] vidi se da je za postavljanje dijagnoze mezenterijalnog panikulitisa neophodna CT dijagnostika, i da nije neophodno raditi biopsiju. Mi smo takođe imali jednog pacijenta sa mezenterijalnim panikulitisom, gde smo standardnim protokolom snimanja CT-om, postavili tačnu dijagnozu.

U studiji koju su radili Seo BK, Ha HK sa saradnicima [13], se ukazuje da je najčešći uzrok „misty” mezenterijuma edem struktura mezenterijuma, prisustvo upalnih ćelija, krvi, limfe, fibroza, tumorske promene, prisustvo infekcije, odnosno inflamacije sa reakcijom okolnog masnog tkiva (kao što su pankreatitis, apendicitis, divertikulitis, ulcerozni i ishemijski kolitis i Kronova bolest), čime su naši dobijeni rezultati u skladu sa ovim studijama.

Kao poseban značaj CT dijagnostike, važno je napomenuti da pravovremeno snimanje kod akutne ishemije tankog creva kao posledica stenozna i okluzija na mezenterijalnim arterijama, može da olakša dijagnozu i poboljša ishod za takve pacijente. U studiji koju su radili H. Hao Huang, sa saradnicima [14], vidi se da je uloga CT dijagnostike, nezaobilazna u otkrivanju akutne ishemije tankog creva.

ZAKLJUČAK

Na osnovu visokih vrednosti senzitivnosti i specifičnosti testiranih pregleda u ovoj studiji preseka, procenjujemo da CT eksploracija peritonealnih prostora ima primarnu ulogu u dijagnostičkom algoritmu, posebno u dijagnostici inflamatorne patologije peritonealnih prostora. Naša iskustva ukazuju i na značajno prisustvo vaskularnih i hirurških sekvela u peritonealnim prostorima.

Iako se CT pregled peritonealne duplje kao dijagnostička metoda, stalno razvija, pre svega zahvaljujući multidetektorskim skenerima sa novim softverskim rešenjima, minucioznost pri pregledu, kao i visok nivo znanja ostaju i dalje bitne pretpostavke u radu, pa zato pregled ovih prostora predstavlja uvek dijagnostički izazov.

LITERATURA

1. Mijač M., Draganić V., Radonjić V., Anatomija čoveka-abdomen i karlica; Savremena administracija Beograd 2004, pp90.
2. Horton KM, Lawler LP, Fishman EK. CT findings in sclerosingmesenteritis (panniculitis): spectrum of disease. Radiographics. 2003 Nov-Dec;23(6):1561-7.
3. Rossi A, Rossi G (2001) CT of the Peritoneum. Baert`sSartor`s Medical Radiology - Diagnostic Imaging: 3-42:47-50:51-134.
4. Healey JC, Reznick RH (2000) Peritoneal anatomy. Imaging 12:1-9.

5. DeMeo JH, Fulcher AS, Austin RF Jr (1995) Anatomic CT demonstration of the peritoneal spaces, ligaments, and mesenteries: normal and pathologic processes. *Radiographics* 15(4):755-70
6. Stajic SB, Lukic G et al. Peritoneal carcinomatosis in abdominal emergencies: the comparison of US and CT findings by ROC analysis. *ECR Congress 2011*, e-Poster: C-2104 <http://dx.doi.org/10.1594/ecr2011/C-2014>.
7. Mindelzun RE, Jeffrey RB; The misty mesentery on CT: differential diagnosis; *AJR. Am. J. Roentgenol.* 1996 Jul;167(1):61-5.
8. Garcia-Asensio S, H. Gómez H et al. Computed tomography patterns of mesenteric and omental disease. *ECR Congress 2005*; e-Poster: C-0072.
9. Coulier B.; Mesenteric panniculitis. Part 2: prevalence and natural course: MDCT prospective study. *JBR-BTR.* 2011 Sep-Oct;94(5):241-6
10. Coulier B.; Mesenteric panniculitis. Part 1: MDCT--pictorial review. *JBR-BTR.* 2011 Sep-Oct;94(5):229-40.
11. Filippone A, Cianci R, et al. Misty mesentery: a pictorial review of multidetector-row CT findings; *Radiol. Med.* 2011 Apr; 116(3):351-65
12. Gunduz Y, Tatli AP, Kara RO. Mesenteric panniculitis: a case report and review of the literature. *Maedica (Buchar).* 2012 Dec;7(4):344-7.
13. Seo BK, Ha HK, Kim AY, Kim TK, Kim MJ, Byun JH, Kim PN, Lee MG, Yang SK, Yu ES, Kim JH. Segmental misty mesentery: analysis of CT features and primary causes. *Radiology* 2003;226:86-94.
14. Hsien-Hao Huang, Yu-Che Chang, David Hung-Tsang Yen et al. Clinical factors and outcomes in patients with acute mesenteric ischemia in the emergency department. *J.Clin.Med.Assoc.* July 2015.Vol 68.No7.

ENGLISH

CT SIGNIFICANCE IN THE VISUALIZATION OF PATHOLOGICAL PROCESS IN MESENTERIUM

Gašić M.¹, Bogosavljević I.¹, Šaranović M.¹, Stajić S.²

¹ Institute of Anatomy, Medical faculty Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

² Department of Diagnostic Radiology, University Hospital Center "Dr Dragisa Mišović-Dedinje", Belgrade, Serbia

SUMMARY

CT diagnosis of peritoneal space is a complex part of the scan and it is difficult to introduce on axial sections because it is normal in a curved plane. The presence of "blurred" or "misty" mesentery, is the most common sign of the presence of pathological processes in the peritoneal cavity. Normal subperitoneal fat is low attenuation measurements, and any increase in the attenuation of these structures (from -60 to 0 HU) diagnostic is important. The aim of this study was to evaluate the role computerized tomography in the exploration and visualization of pathological changes in the mesentery. The study of prevalence on 28 patients was performed CT examination of the abdomen and pelvis within the Department of Radiological Diagnostics KBC "Dr Dragisa Mišović-Dedinje" in Belgrade. We used a standard protocol recording the abdomen, based on testing by dynamic protocol by Rossi. All recording were performed at 16-slice scanner. In 18 of total 28 people (64%), saw the changes on mesentery, which were inflammatory origin, of which changes according to the type of "misty" mesentery were recorded in 6 people with pancreatitis (33%), in 4 people with appendicitis (22%) in 7 persons with diverticulitis (39%), while in one there was panniculitis with pseudocapsule in the form of fat ring (6%). In the two people (7%), there was a "misty" mesentery as a result of thrombosis of the superior mesenteric vein, while the 2 persons (7%), mesentery was altered as a result of hemorrhagic ischemia of the small intestine. One person (4%) had pathologically altered due to the mesentery of the small intestine primary tumors (carcinoid), and in 5 people (18%) were present as a result of adhesion sequelae after surgical intervention and radiation therapy. The sensitivity of CT diagnostics for obtaining positive results in people who have an inflammatory changed mesentery was 90% and specificity of the method was 87.5%, positive predictive value 94.7% and negative predictive value of 77.8% and a diagnostic accuracy 89.3%. Based on the high values of sensitivity and specificity of the test examination in this study section, CT diagnosis of peritoneal space is required place in the diagnostic algorithm. Thanks to the multidetector scanners has been extended exploration peritoneal space, but despite the large contribution of software solutions, meticulousness in the review, as well as a high level of knowledge are essential assumptions to work, a review of these areas is always a diagnostic challenge.

Keywords: CT, "misty", mesentery

ANALIZA TROŠKOVA U DOMOVIMA ZDRAVLJA PRIMENOM „STEP DOWN“ METODOLOGIJE

AUTORI

Matejić S.
Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici

KORISPONDENT

SLAVIŠA MATEJIĆ
Medicinski fakultet Priština sa
sedištem u Kosovskoj Mitrovici,
Srbija
✉ matejic.slavisa@gmail.com

SAŽETAK

Reforma zdravstvenog sistema podrazumeva prihvatanje inovacija u upravljanju finansijama zdravstvene ustanove. Uspešna promena načina finansiranja zdravstvene zaštite zahteva prethodnu analizu troškova i aktivnosti zdravstvenih ustanova. U radu je izvedena uporedna analiza troškova 27 domova zdravlja primenom inovativnog tabelarnog sistema za analizu i kontrolu troškova korišćenjem „Step Down“ metodologije. Dobijeni rezultati pokazuju da: Dominantni trošak za lična primanja, prosečno oko 80%, ne zavisi od veličine doma zdravlja; Evidentne razlike u procentnim vrednostima troškova za lekove, medicinski potrošni materijal, dijagnostičke službe; Postoji evidentna razlika procentne vrednosti troškova tehničkog održavanja kao posledica neujednačenog procenta broja zaposlenih nemedicinskih radnika, razlika u infrastrukturnoj organizaciji, razlika u stanju i vrsti opreme, razlika u načinu grejanja prostora i vrsti goriva za grejanje, obaveze prevoza bolesnika i specifičnost službe kućnog lečenja i polivalentne patroneže; Postoji velika razlika u troškovima po uprosecenom ambulantnom pregledu, kao posledica neujednačenog broja izvršenih usluga. Osnovni zaključak urađene analize ukazuje na činjenicu da je u uslovima prikazane neujednačenosti troškova problematično primeniti sistem finansiranja kapitacijom.

Ključne reči: Reforma, finansiranje, „Step Down“, troškovi, kapitacija

UVOD

Reforma zdravstvenog sistema, usmerena ka poboljšanju performansi sistema, želi da postigne četiri opšta cilja: poboljšanje zdravstvenog stanja stanovništva; smanjenje troškova putem porasta efikasnosti pružanja zdravstvene zaštite; povećanje pacijentovog zadovoljstva kao dimenzije kvaliteta i povećanje mogućnosti izbora za korisnike i davaoce usluga.

Uspešno postizanje ovih ciljeva podrazumeva generisanje i prihvatanje inovacije u svim aspektima zdravstvenog sistema. Inovacije su motorna snaga pozitivnih promena u zdravstvenoj zaštiti. Međutim, kada govorimo o potrebi za inovativnim pristupom u oblasti zdravstvene zaštite, tu ne mislimo samo na proces lečenja bolesti nego i na druge procese koji omogućavaju funkcionisanje zdravstvenog sistema. Jedan od procesa koji može da bude unapređen inovativnim pristupom je proces upravljanja finansijama zdravstvene ustanove.

Sadašnja organizacija upravljanja zdravstvenim ustanovama u Srbiji, u kojima rukovodeće pozicije najčešće zauzimaju lekari, predstavlja otežavajuću okolnost u procesu upravljanja finansijama zato što lekari tokom svog obrazovanja nisu bili u prilici da nauče osnove finansijskog poslovanja. Zbog toga je upravljanje finansijama u zdravstvenim ustanovama najčešće prepušteno rukovodiocu finansijske službe koji upravljanje finansijama svodi na zakonom propisano finansijsko izveštavanje. Ovakav način izveštavanja nije menadžerski orijentisan zato što njegovo tumačenje iziskuje specijal-

izovano ekonomsko znanje. Posebno nije upotrebljiv za rukovodiocima lekara koji najčešće imaju previše obaveza i ne mogu da se posvete učenju analize finansijskog poslovanja ustanove.

Upravljanje finansijama u zdravstvenim ustanovama u Srbiji u uslovima ograničenog priliva sredstava zahteva novi menadžerski pristup koji podrazumeva da generalni direktor mora da poseduje „finansijsku pismenost“ koja će mu omogućiti da upravlja finansijama u pravom smislu te reči, primenom menadžerskih alata koji omogućavaju analizu, planiranje i kontrolu finansija na brz i jednostavan način. U ovom radu prikazan je inovativni pristup u upravljanju finansijama doma zdravlja primenom tabelarnog sistema za analizu i kontrolu troškova.

CILJ RADA

Glavni cilj: Uraditi uporednu analizu troškova u izabranim domovima zdravlja primenom inovativnog tabelarnog sistema za analizu i kontrolu troškova koji je osmišljen korišćenjem unificirane i međunarodno priznate „Step Down“ metodologije.

Sporedni ciljevi:

- Provera funkcionalnosti i svrsishodnosti tabelarnog sistema, menadžerskog alata, za analizu i kontrolu troškova

- Analiza mogućeg uticaja neujednačenosti troškova na reformu načina finansiranja primarne zdravstvene zaštite.

MATERIJAL I METODE

Metodom rada biće opisani:

1. Predmet ispitivanja: Ustanove primarne zdravstvene zaštite, domovi zdravlja.

2. Vreme i mesto istraživanja: Istraživanje je rađeno tokom 2012 i 2013 godine u 27 domova zdravlja na čitavoj teritoriji Republike Srbije. Domovi zdravlja uključeni u analizu po veličini i organizacionoj strukturi predstavljaju karakteristične ustanove primarne zdravstvene zaštite u zdravstvenom sistemu Republike Srbije.

3. Podaci u istraživanju koji se prate su: troškovi u ispitivanim domovima zdravlja sistematizovani „Step Down“ metodologijom na nivou jedne godine.

“STEP DOWN” METODOLOGIJA

Sistematizuje troškove integracijom direktnih i indirektnih troškova primenom ključa za preraspodelu troška. Direktni troškovi su oni koji mogu da se direktno povežu sa objektom troška npr. zdravstvenom uslugom, dok su indirektni troškovi oni koji ne mogu da se povežu sa objektom troška.

U ustanovama zdravstvene zaštite direktni trošak predstavljaju npr. plate zaposlenih i ostala lična primanja, troškovi za lekove i medicinski materijal dok grupi indirektnih troškova pripadaju npr. troškovi za energente, vodu i komunalije.

Ključ za preraspodelu troška je karakteristična vrednost pomoću koje vršimo preraspodelu indirektnih troškova. Tako npr. ključ za preraspodelu troška može da bude broj kvadratnih metara prostora koji organizaciona jedinica koristi. Procentualni odnos ovog broja u odnosu na ukupan broj kvadratnih metara određuje osnov za preraspodelu troškova za grejanje, električnu energiju ili održavanje higijene. Osim ovoga u ustanovama zdravstvene zaštite ključ za preraspodelu troška može da bude i broj pacijenata, broj pregleda ili broj zaposlenih.

Ova metoda je međunarodno priznata i primenjuje se u savremenom upravljanju finansijama. „Step down“ metod koji smo primenili za analizu i kontrolu troškova u domovima zdravlja se standardno izučava na diplomskim akademskim - master studijama iz menadžmenta u sistemu zdravstvene zaštite Medicinskog fakulteta u Beogradu.

TABELARNI SISTEM

Za potrebe sistematizacije i analize troškova u domovima zdravlja napravljen je poseban tabelarni sistem „excel“ tabela. Ovaj jedinstveni sistem analize koji je po prvi put primenjen u domovima zdravlja u Srbiji omogućava sistematizaciju troškova prema organizacionim jedinicama u kojima su troškovi nastali, čime je omogućena kontrola mesta nastanka troška. Troškovi su sistematizovani prema vrsti (strukturi) troška čime se kontroliše svrha troška. Direktni i indirektni troškovi zdravstvene ustanove su sublimirani te po prvi put dobijamo vrednost ukupnog, realnog troška zdravstvene ustanove.

Veliko dostižnuće ovog sistema je mogućnost istovremenog praćenje troškova i aktivnosti čime je po prvi put omogućeno realno sagledavanje produktivnosti i finansijske efikasnosti zdravstvene ustanove.

Tabelarni sistem se popunjava podacima za određeni vremenski period. Mi smo unosili podatke koji se

odnose na jednu godinu ali je sistem funkcionalan i na šestomesečnom, tromesečnom ili mesečnom nivou.

Da bi smo smanjili mogućnost greške precizno smo odredili koju vrstu podataka treba upisati u svaku ćeliju. Podatke o troškovima smo definisali iz kontnog plana a podatke o aktivnostima iz obrazaca kojima domovi zdravlja redovno izveštavaju zavode za javno zdravlje i RFZO.

Osnovni principi tabelarnog sistema su jednostavnost, relevantnost i dostupnost. Navedeni principi su osnova na kojoj su napravljene tabele jer smo insistirali na tome da sistem tabela bude jednostavan i lako razumljiv da bi mogli da ga primenjuju i zaposleni koji nemaju veliko informatičko znanje. Zatim, podaci koji se koriste za dobijanje informacija moraju da budu relevantni za proces upravljanja zdravstvenom ustanovom zato što nismo želeli da tabelarni sistem, i ljude koji podatke unose, opterećujemo nepotrebnim podacima. Treći princip tabelarnog sistema insistira na tome da podaci koji se unose budu lako dostupni.

Struktura tabela - otiskava organizacionu strukturu doma zdravlja, koja je definisana u članu 4. Pravilnika o uslovima i načinu unutrašnje organizacije zdravstvenih ustanova. S obzirom na činjenicu da u pojedinim domovima zdravlja i dalje postoje organizacione jedinice koje nisu definisane ovim pravilnikom, takve organizacione jedinice su uključene u tabelu da bi tabelarni sistem mogao da bude primenjen na sve domove zdravlja bez obzira na njihovu usklađenost sa pravilnikom.

Tabelarni sistem sadrži četiri tabele:

Tabela „Troškovi“ sadrži podatke o potrošnji organizacionih jedinica, za lična primanja, lekove, medicinski potrošni materijal, tehnički potrošni materijal, motorno gorivo, vodu, komunalne usluge, električnu energiju, grejanje, telekomunikacije, ugovorene i neugovorene troškove.

Nakon popunjavanja podataka, pregledom ove tabele dobijamo sledeće informacije:

- Direktni troškovi organizacionih jedinica, gde je ukupni trošak svake organizacione jedinice izražen kao dinarska vrednost i procenat.

- Potrošnja po grupama troškova: lična primanja, lekovi, medicinski materijal, energenti.

Tabela „Aktivnosti“ sadrži podatke o broju zaposlenih u domu zdravlja i o zdravstvenim aktivnostima (ambulantni i dijagnostičko-terapijski pregledi, porođaji i broj stacionarno lečenih) za posmatrani period. Primenjen je princip da u tabelu treba upisati sve zaposlene koje je za posmatrani period plaćao dom zdravlja bez obzira da li su u okviru ugovorenog broja ili su odsutni zbog školovanja za potrebe doma zdravlja. Takođe je primenjen princip da treba upisati sve aktivnosti (usluge) bez obzira da li su osporene odlukom RFZO. Smatramo da primenom ovih principa tabelarni sistem omogućava realniji prikaz funkcionisanja doma. zdravlja

Pregledom tabele „Aktivnosti“ možemo takođe da dobijamo informacije o broju ambulantnih pregleda po jednom lekaru na mesečnom ili dnevnom nivou. U cilju objektivnosti ultrazvučni pregledi urađeni od strane lekara organizacione jedinice ukalkulisani su u broj ambulantnih pregleda po paritetu 1:2.

Tabela „Pokretači troškova“ dobila je naslov od bukvalnog prevoda naziva „Cost Driver“ koji pretstavlja osnovu „Step Down“ metodologije. Ovakav naslov tabele delovao je zbunjuće na korisnike te je tokom rada sa domovima zdravlja prihvaćen termin „Ključ za preraspo-

delu troška“ koji mnogo preciznije objašnjava čemu ova tabela služi.

Ova tabela omogućava da se indirektni troškovi službi kliničke i nekliničke podrške preraspodele na kliničke organizacione jedinice. Na ovaj način se izračunava stvarni (ukupni) trošak kliničkih organizacionih jedinica. Preraspodela se vrši po „Step Down“ metodologiji primenom ključa za preraspodelu troška (Cost Driver). „Ključ za preraspodelu troška“ je kategorija koja je karakteristična za svaku od kliničkih organizacionih jedinica. U ovoj tabeli kao „Ključ za preraspodelu troška“ za službe kliničke podrške korišćene su vrednosti naručenog broja radioloških ekspozicija, laboratorijskih analiza i propisanih lekova za parenteralnu primenu. Za službe nekliničke podrške kao „Ključ za preraspodelu troška“ korišćeni su kvadratni metri, broj zaposlenih i broj ambulantnih pregleda.

Prvi deo tabele sadrži podatke o broju ekspozicija, laboratorijskih analiza i propisanih naloga za parenteralnu terapiju koji su naručivani od strane kliničkih organizacionih jedinica. Ovi brojevi se prevode u procenat u odnosu na ukupan broj za svaku organizaciju jedinicu. Tako dobijeni procenat množi se sa ukupnim troškom organizacione jedinice za podršku i na taj način se određuje koja će vrednost troška biti dodeljena kliničkoj organizacionoj jedinici.

Drugi deo tabele koristeći isti princip ključa za preraspodelu troškova vrši automatsku preraspodelu troškova sa službi nekliničke podrške na kliničke organizacione jedinice.

Tabela „Ukupno“ sabira direktne i indirektno troškove i određuje njihov procentualni iznos. Ovako sistematizovani troškovi predstavljaju ukupan, stvarni trošak doma zdravlja.

Koristeći ovaj podatak odredili smo koliki je trošak po zbirnom i posebnom ambulantnom pregledu za svaku organizacionu jedinicu, tako što je ukupan trošak podeljen sa brojem ambulantnih pregleda iz tabele „Aktivnosti“.

Informacije dobijene primenom tabelarnog sistema omogućile su nam:

- Izračunavanje potrošnje u organizacionim jedinicama u poređenju sa aktivnostima
- Međusobno upoređivanje organizacionih jedinica
- Izračunavanje procentnih vrednosti grupa troškova i njihov međusobni odnos
- Izračunavanje procentnih vrednosti direktnih i indirektnih troškova
- Upoređivanje troškova domova zdravlja po organizacionim jedinicama

REZULTATI

Primarna namena tabelarnog sistema za analizu i kontrolu troškova je unapređenje upravljanja finansijama doma zdravlja. Predstavljen je i primenjen funkcionalni menadžerski alat koji su uprave domova zdravlja ocenile veoma pozitivno naglašavajući njegovu funkcionalnost u svakodnevnom radu.

Zbirnom analizom tabela troškova i aktivnosti dobijeni su rezultati od važnosti za zdravstveni sistem koje prikazujemo tabelarno i grafički. U cilju korektnog odnosa prema ustanovama koje su dostavile podatke nazivi domova zdravlja su zamenjeni brojevima.

Lična primanja - maksimalne i minimalne vrednosti, mediana i standardna devijacija

Pregledom podataka u Tabeli 1 uočavamo da su procentualne vrednosti koje domovi zdravlja izdvajaju za lična primanja prilično usklađene i da je vrednost mediane 76,66 %, što je u skladu sa našim iskustvenim stavom koji smo prihvatili tokom rada sa domovima zdravlja da lična primanja i ostala lična primanja (koja nisu prikazana u ovoj tabeli), u uslovima kada nema ekstremnih troškova po drugoj osnovi, treba da budu negde oko 80% od ukupnih troškova. Imajući ovo u vidu prihvatili smo stav da kada uočimo umanjeno odnosa ovog procentualnog odnosa obavezno obratimo pažnju na procentualne vrednosti ostalih troškovnih grupa u cilju traženja ekstremnih vrednosti. Primenjujući ovaj princip više puta smo bili u prilici da menadžmentu ukažemo na postojanje ekstremnog troška u nekoj troškovnoj grupi čime smo im na jednostavnom primeru pokazali upotrebljivost tabelarnog sistema.

Lična primanja - uporedne vrednosti sa brojem stanovnika koje zbrinjava dom zdravlja (indikator veličine doma zdravlja)

Tabela 1. Poređenje procentualne vrednosti troška za lična primanja sa veličinom doma zdravlja

Dom zdravlja	Lična primanja zaposlenih (bruto)	Broj stanovnika koje zbrinjava DZ
24	66,94%	65969
5	71,52%	10775
3	71,81%	38245
16	72,77%	16377
2	73,51%	22954
13	73,55%	26924
14	73,63%	15109
26	74,57%	14823
1	75,40%	18994
18	75,43%	132621
10	76,09%	16148
7	76,47%	19561
4	76,59%	13759
20	76,73%	49043
25	77,38%	203507
9	77,52%	53000
6	78,27%	11748
11	78,42%	14001
23	79,53%	151768
15	79,84%	60006
17	79,96%	55543
22	80,86%	44470
19	81,52%	25292
21	82,74%	83022
12	83,65%	250518
8	83,67%	75466

Koristeći procentualne vrednosti ličnih primanja u Tabeli 1 smo takođe uradili poređenje sortiranih procentualnih vrednosti ličnih primanja sa veličinom doma zdravlja. Veličina doma zdravlja je posredno izvedena na osnovu broja stanovnika koje dom zdravlja zdravstveno zbrinjava. Koristili smo funkciju sortiranja procenata po veličini i uslovnog formatiranja (Conditional formatting) koja omogućava vizuelizaciju vrednosti nijansama boja.

Uočavamo da broj stanovnika koji zbrinjava dom zdravlja nema direktnog uticaja na procentualnu vrednost ličnih primanja osim u slučaju doma zdravlja broj 12

koji zbrinjava najveći broj stanovnika i ima veliki procenat izdvajanja za lična primanja.

Lična primanja - uporedne vrednosti sa procentnim odnosom broja medicinskih radnika

Tabela 2: Poređenje procentualne vrednosti troška za lična primanja sa procentualnim vrednostima broja medicinskih radnika

Dom zdravlja	Lična primanja zaposlenih (bruto)	% medicinskog osoblja
24	66,94%	79%
5	71,52%	73%
3	71,81%	74%
16	72,77%	73%
2	73,51%	72%
13	73,55%	74%
14	73,63%	82%
26	74,57%	77%
1	75,40%	74%
18	75,43%	77%
10	76,09%	73%
7	76,47%	81%
4	76,59%	75%
20	76,73%	76%
25	77,38%	85%
9	77,52%	86%
6	78,27%	74%
11	78,42%	79%
23	79,53%	87%
15	79,84%	74%
17	79,96%	80%
22	80,86%	76%
19	81,52%	76%
21	82,74%	77%
12	83,65%	78%
8	83,67%	81%

Ovaj tabelarni prikaz (Tabela 2) odnosa procenta troška za lična primanja i procenta zaposlenih medicinskih radnika pokazuje da postoji određeni uticaj procenta zaposlenih medicinskih radnika na vrednost troška za lična primanja ali da taj odnos ne pokazuje korelaciju u svim domovima zdravlja, odnosno da postoje odstupanja. Ova odstupanja mogu da budu posledica uvećanih procentnih vrednosti ostalih troškovnih grupa (lekovi i medicinski materijal, tehnički potrošni materijal, energenti i dr).

Troškovi lekova i medicinskog potrošnog materijala i dijagnostičkih službi - maksimalne i minimalne vrednosti, mediana i standardna devijacija

U cilju jednostavnijeg tabelarnog prikaza podaci o ostalim direktnim troškovima za lečenje su sistematizovani u sledeće grupe: a) lekovi i medicinski potrošni materijal, b) troškovi dijagnostičkih službi (radiologija i laboratorija):

U Tabeli 3 uočavamo značajnu razliku između maksimalne i minimalne vrednosti za obe kategorije direktnog troška za lečenje što govori u prilog mogućem nestandardizovanom pristupu lečenju i neujednačenom korišćenju dijagnostičkih procedura. Ovu konstataciju treba uzeti sa rezervom imajući u vidu da jedino primena ABC (Activity Base Costing) metode može tačno da odredi utrošak resursa po svakom ambulantnom pregledu. Treba takođe imati u vidu da je ovaj trošak domova zdravlja u određenom procentu indukovano od strane sekundarne i

tercijarne zdravstvene zaštite ali ne ravnomerno u svakom domu zdravlja, što takođe može da dovede do uočljivih razlika.

Tabela 3. Prikaz procentualnih vrednosti troškova za lekove i medicinski potrošni materijal i troškova dijagnostičkih službi

Dom zdravlja	Lekovi i medicinski potrošni materijal	Troškovi dijagnostičkih službi
1	5,44%	8,85%
2	13,10%	11,50%
3	5,81%	5,73%
4	7,59%	9,14%
5	6,93%	8,36%
6	5,33%	8,64%
7	4,72%	8,58%
8	4,40%	7,10%
9	7,90%	8,90%
10	7,28%	3,57%
11	5,29%	9,40%
12	5,35%	9,14%
13	8,28%	7,49%
14	5,82%	3,77%
15	7,75%	8,77%
16	4,39%	6,47%
17	5,30%	9,52%
18	14,90%	8,19%
19	5,20%	8,93%
20	5,49%	7,44%
21	4,44%	4,44%
22	5,53%	7,87%
23	7,65%	10,13%
24	3,79%	9,53%
25	8,38%	9,31%
26	10,13%	10,33%
MAKSIMALNA	14,90%	11,50%
MINIMALNA	3,79%	3,57%
MEDIANA	5,67%	8,70%
St.dev.	2,63%	1,96%

Bez obzira na ograničenja koje ima „Step Down“ metodologija možemo da konstatujemo da prikazane razlike u procentualnom trošku za lekove, medicinski potrošni materijal i dijagnostičke procedure, u uslovima optimalnog broja zaposlenih, mogu da predstavljaju problem u primeni novog načina finansiranja.

Troškovi tehničkog održavanja - maksimalne i minimalne vrednosti, mediana i standardna devijacija

U Tabeli 4 uočavamo evidentnu razliku između maksimalne i minimalne vrednosti troškova tehničkog održavanja. S obzirom da su u procentualnu vrednost troškova za tehničko održavanje uključena i lična primanja nemedicinskih radnika uključeni u proces održavanja, analizirali smo uticaj procentualnog odnosa nemedicinskih radnika u ukupnom broju zaposlenih na procentualnu vrednost troškova održavanja domova zdravlja. Vizuelizacija je urađena primenom funkcije sortiranja veličina i uslovnog formatiranja bojenjem.

Uvidom u Tabelu 4 možemo da konstatujemo da u grupi najvećeg procentualnog troška za održavanje doma zdravlja uočavamo kod pojedinih domova zdravlja (5, 10, 16) izraženo veliku vrednost procenta nemedicinskog osoblja u ukupnom broju osoblja a i sama prebojenost tabele indikuje određeni uticaj iako ima odstupanja u primeru doma zdravlja broj 15.

Tabela 4. Poređenje procentualnih vrednosti troška za tehničko održavanje i procenta broja nemedicinskih radnika

Dom zdravlja	Tehničko održavanje, energenti, gorivo i komunikacija	% nemedicinskog osoblja
18	5,46%	23%
12	6,37%	22%
9	6,86%	14%
25	6,91%	15%
21	7,91%	23%
8	8,19%	19%
19	8,37%	24%
17	9,02%	20%
23	9,10%	13%
15	9,38%	26%
22	9,98%	24%
26	10,18%	23%
20	10,58%	24%
4	11,03%	25%
3	11,58%	26%
1	11,60%	26%
13	11,66%	26%
7	11,85%	19%
2	12,36%	28%
6	12,39%	26%
14	14,02%	18%
11	14,73%	21%
10	15,43%	27%
16	16,00%	27%
24	16,93%	21%
5	17,62%	27%

Troškovi po prosečnom ambulantnom pregledu i kurativnom ambulantnom pregledu organizacionih jedinica za zdravstvenu zaštitu dece, žena i odraslog stanovništva i stomatološke zdravstvene zaštite - maksimalne i minimalne vrednosti, mediana i standardna devijacija

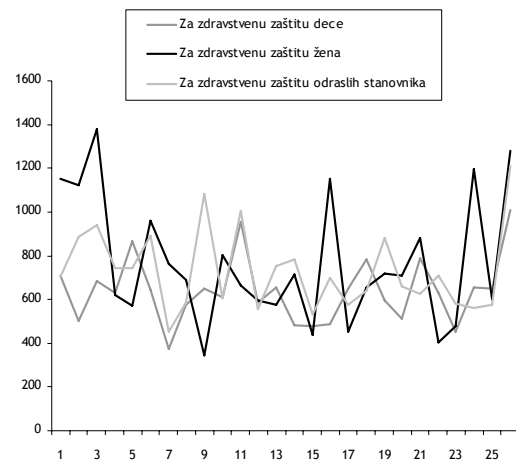
Vrednost troška prosečnog ambulantnog pregleda dobijena je deljenjem ukupnog troška sa ukupnim brojem kurativnih i preventivnih pregleda i zdravstveno - vaspitnih usluga.

I pre nego što je odlučeno da se započne izrada zbirne analize troškova uočene su velike razlike u troškovima po prosečnom ambulantnom pregledu. Imajući to u vidu, odlučili smo da tokom procesa zajedničke analize dobijenih informacija sa menadžmentom domova zdravlja, započnemo proces kontrole troškova u cilju nalaženja ekscenog troška organizacione jedinice, koji bi eventualno mogao da bude uzrok neusklađenosti troškova. Tokom procesa analize nisu uočena mesta ekscenog troška nakon čega je konstatovano da jedini razlog ove pojave može da bude neujednačen broj ambulantnih pregleda.

Najveća razlika troška po prosečnom ambulantnom pregledu uočena je u organizacionim jedinicama za stomatološku zdravstvenu zaštitu (Tabela 5). Tokom implementacije tabelarnog sistema ova pojava je komentarisana sa menadžmentom domova zdravlja čije su organizacione jedinice za stomatološku zdravstvenu zaštitu pokazale najveći trošak po prosečnom ambulantnom pregledu. Menadžment ovih domova zdravlja je prihvatio informaciju dobijenu tabelarnim prikazom uz komentar da su svesni problema koji imaju sa stomatologijom i da su

sada samo dobili dokaz za problem koji primećuju ali ga nikad na ovakav način nisu analizirali.

Grafikon 1. Prikaz troškova po prosečnom ambulantnom pregledu



Grafički prikaz troškova po prosečnom ambulantnom pregledu (Grafikon 1) pokazuje da ne postoji sličnost u gradaciji ovog troška za sve organizacione jedinice, što govori u prilog da ne možemo da konstatujemo sinergiju vrednosti troškova ove tri organizacione jedinice.

Analiza uticaja troškovnih grupa na uočene razlike troška po prosečnom ambulantnom pregledu

Uočene razlike u trošku pojedinačnog prosečnog ambulantnog pregleda su činjenica koju treba imati u vidu prilikom planiranja novog načina finansiranja domova zdravlja. Zbog toga smo posebnu pažnju posvetili ispitivanju uzroka koji eventualno indukuje neusklađenost.

Analizirali smo uticaj i povezanost sledećih troškovnih grupa na neusklađenost troška po prosečnom ambulantnom pregledu:

Uvidom u Tabelu 6, vizuelizovanu uslovnim formatiranjem bojenjem, ne može se uočiti povezanost vrednosti procentualnog učešća ličnih primanja na pojedinačne troškove prosečnog ambulantnog pregleda.

Izradom tabela uz korišćenje istog principa nismo uočavili direktnu povezanost procentualne vrednosti troška za lekove i medicinska sredstva sa veličinom troška za ambulantne preglede niti direktnu povezanost procentualne vrednosti troška za dijagnostičke službe sa veličinom troška za ambulantne preglede.

Analizom u Tabeli 7 nije pokazana direktna veza procentualne vrednosti troška administrativno tehničkog održavanja sa vrednošću troška pojedinačnog ambulantnog pregleda u posmatranim organizacionim jedinicama. Naprotiv uočeno je da je veći broj crvenih polja u gornjem delu tabele gde su procentualne vrednosti troška administrativno tehničkog održavanja niže.

Kako u svim tabelama kojima istražujemo eventualni uticaj visokog procenta učešća u trošku na trošak pojedinačnog ambulantnog pregleda nismo uočili direktnu povezanost, jedini logičan zaključak koji se nameće je da trošak pojedinačnog ambulantnog pregleda zavisi nejerovatnije od obima aktivnosti, tj. broja ambulantnih pregleda u ovim organizacionim jedinicama.

Tabela 5. Vrednosti troška uprošanog ambulatnog pregleda

Dom zdravlja	Za zdravstvenu zaštitu dece	Za zdravstvenu zaštitu žena	Za zdravstvenu zaštitu odraslih stanovnika	Za stomatološku zdravstvenu zaštitu
1	708	1150	704	1554
2	505	1123	886	3621
3	686	1380	940	499
4	630	620	744	1477
5	867	573	745	877
6	646	962	890	1213
7	374	765	455	549
8	574	687	588	812
9	649	344	1.081	729
10	611	801	605	992
11	957	664	1002	795
12	588	598	557	3155
13	657	577	751	1266
14	480	714	783	1015
15	477	437	531	733
16	486	1152	700	3777
17	651	454	576	2059
18	784	655	640	999
19	595	719	879	3348
20	510	711	660	2742
21	786	882	623	932
22	632	402	708	848
23	451	476	579	3334
24	656	1197	559	2412
25	649	599	574	6196
26	1010	1278	1213	1961
MAKSIMALNA	1010	1380	1213	6196
MINIMALNA	374	344	455	499
MEDIANA	639	699	702	1239
St.dev.	150	289	185	1374

Imajući ovo u vidu dalje analize su usmerene ka traženju povezanosti vrednosti troška za pojedinačni ambulatni pregled sa obimom rada u posmatranim organizacionim jedinicama.

Obim rada iskazan je kao vrednost broja ambulantnih pregleda po lekaru dnevno uz napomenu da je za organizacione jedinice u kojima je rađen i ultrazvuk ova vrednost dodata na broj ambulantnih pregleda u odnosu 1:2. U cilju boljeg pregleda urađene su izdvojene tabele za sve tri organizacione jedinice.

Uvidom u Tabele 8 možemo da konstatujemo da bez obzira što ne uočavamo direktnu povezanost broja ambulantnih pregleda i pojedinačnog troška, ipak prepoznajemo trend distribucije prebojenosti koji nam govori u prilog činjenice da broj izvršenih ambulantnih pregleda ima uticaja na vrednost pojedinačnog troška ambulatnog pregleda.

DISKUSIJA

Analizom informacija koje su dobijene primenom tabelarnog sistema za analizu i kontrolu troškova u domovima zdravlja uočeno je sledeće:

1. Troškovne grupe doma zdravlja imaju takvu procentualnu distribuciju vrednosti gde je dominantan trošak za lična primanja čija se vrednost kreće oko 80% i ne zavisi od veličine doma zdravlja. Odstupanja od ove vrednosti mogu ukazivati na kadrovsku hipertrofanost ili na pojavu ekscenog troška u drugim troškovnim grupama (lekovi, medicinski potrošni materijal, tehnički potrošni materijal i dr.). Uočeno je takođe da na procentualnu

vrednost ovog troška ima uticaj vrednost procenta medicinskih kadrova iako nije dokazana direktna veza.

2. Postoje evidentne razlike u vrednostima troškova za lekove i medicinski potrošni materijal i troškovima dijagnostičkih službi. Prikazane razlike, u uslovima optimalnog broja zaposlenih, mogu da predstavljaju problem u primeni novog načina finansiranja ukoliko se prethodno ne uradi standardizacija dijagnostičkih i terapijskih procedura. Neophodno je dalje ispitati i procentualnu vrednost troška koji je u ovim kategorijama indukovano sa sekundarnog i tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite.

3. Uočili smo evidentnu razliku između maksimalne i minimalne vrednosti troškova tehničkog održavanja. Uočen je uticaj broja zaposlenih nemedicinskih radnika na procentualne vrednosti ovog troška. Ova pojava je privukla našu pažnju tokom implementacije tabelarnog sistema tako da smo je zajednički analizirali sa menadžmentom domova zdravlja pri čemu je uočeno da eventualni razlozi mogu da budu posledica:

a) Razlika u infrastrukturnoj organizaciji domova zdravlja u zavisnosti od toga da li su objekti doma zdravlja organizovani kao celina ili su paviljonskog tipa. Pored ovoga veliki uticaj se može pripisati i broju eksternih organizacionih jedinica (zdravstvene stanice i seoske ambulante)

b) Razlika u stanju i vrsti opreme

c) Razlika u načinu grejanja prostora tj. da li dom zdravlja ima sopstveno grejanje ili je priključen na gradski sistem grejanja

d) Razlika u vrsti goriva koje se koristi za grejanje kod domova zdravlja koji imaju sopstveno grejanje

Tabela 6. Analiza povezanosti procentualne vrednosti troškova za lična primanja sa troškovima po prosečnom ambulantnom pregledu

Dom zdravlja	Lična primanja zaposlenih (bruto)	Za zdravstvenu zaštitu dece	Za zdravstvenu zaštitu žena	Za zdravstvenu zaštitu odraslih stanovnika
24	66,94%	656	1197	559
5	71,52%	867	573	745
3	71,81%	686	1380	940
16	72,77%	486	1152	700
2	73,51%	505	1123	886
13	73,55%	657	577	751
14	73,63%	480	714	783
26	74,57%	1010	1278	1213
1	75,40%	708	1150	704
18	75,43%	784	655	640
10	76,09%	611	801	605
7	76,47%	374	765	455
4	76,59%	630	620	744
20	76,73%	510	711	660
25	77,38%	649	599	574
9	77,52%	649	344	1.081
6	78,27%	646	962	890
11	78,42%	957	664	1002
23	79,53%	451	476	579
15	79,84%	477	437	531
17	79,96%	651	454	576
22	80,86%	632	402	708
19	81,52%	595	719	879
21	82,74%	786	882	623
12	83,65%	588	598	557
8	83,67%	574	687	588

e) Organizacije prevoza bolesnika na hemodijalizu u dijalizne centre koji se nalaze van opštine u kojoj je dom zdravlja

f) Specifičnost službe kućnog lečenja i polivalentne patronaže

Imajući ovu činjenicu u vidu konstatujemo da primena sistema finansiranja kapitacijom u ovakvim uslovima neujednačenosti predstavlja veliki problem.

4. Analizirajući vrednosti pojedinačnog troška po prosečnom ambulantnom pregledu za tri osnovne organizacione jedinice, za zdravstvenu zaštitu dece, žena i odraslog stanovništva, kao i stomatološku zdravstvenu zaštitu, uočili smo velike razlike u troškovima. Tabularnim prikazima pokazali smo da je razlog ove pojave neujednačen broj izvršenih usluga. Kako broj usluga direktno zavisi od angažovanja zaposlenih mišljenja smo da novi način finansiranja koji bi podrazumevao kapitaciju ne može da ispravi ovu neujednačenost zato što se kapitacija ne bavi uslugom kao takvom. Zbog toga smatramo da bi se primenom kapitacije održao postojeći trend neujednačenosti troškova a ta neujednačenost je u direktnoj suprotnosti sa principom pravičnosti i solidarnosti. Drugim rečima, izdvajamo zajednička sredstva na nivou države ali ona nisu podjednako distribuirana. Ista usluga ostvarena istim angažovanjem resursa ima različite vrednosti troška.

Tokom analize najveća razlika je uočena u organizacionim jedinicama za stomatološku zdravstvenu zaštitu. To je direktan pokazatelj stanja u ovoj oblasti medicine koja se u Srbiji potpuno otrgla kontroli. Razlozi za ovakvo stanje su anomalije u Zakonu o radu i neadekvatno sproveden pokušaj reforme ove grane medicine u prethodnom periodu.

5. Koristeći uporednu analizu troška ukupnih i kurativnih ambulantnih pregleda, pokazali smo izraženu neujednačenost u organizacionim jedinicama za zdravst-

venu zaštitu dece i žena. Ovo je direktni pokazatelj neujednačenog pristupa preventivnom radu u ovim organizacionim jedinicama. Mišljenja smo da se ova anomalija može ispraviti jedino adekvatnim izračunavanjem troška po preventivnom pregledu čime bi se formirala cena za njegovo izvršenje i time stimulisalo obavljanje ove važne funkcije primarne zdravstvene zaštite. Informacija o preventivnom radu stomatološke zdravstvene zaštite još jednom je pokazala obim neusklađenosti rada ove službe sa njenom ulogom u pružanju primarne zdravstvene zaštite.

6. Rezultati urađene analize, pokazuju da ne postoje skupi i/ili jeftini domovi zdravlja, već da postoje domovi zdravlja koji za istu vrstu usluge imaju veći ili manji trošak. Razlika u trošku predstavlja posledicu neujednačenog izvršenja usluga. Zato smo mišljenja da zdravstvena usluga treba da bude osnovni fokus u procesu reforme načina finansiranja primarne zdravstvene zaštite ukoliko želimo da održimo princip ravnopravnosti i solidarnosti u pružanju zdravstvene zaštite na čitavoj teritoriji republike Srbije.

ZAKLJUČAK

Urađena analiza jasno pokazuje velike razlike u troškovima za obavljanje identične delatnosti što je dovoljno da potstakne na razmišljanje o neophodnosti novog načina finansiranja domova zdravlja. Reformu načina finansiranja zdravstvene zaštite uopšte, pa i primarne, ne treba shvatiti kao proces koji treba da omogući uštedu sredstava RFZO i države opredeljenih za ovu namenu. Ne može se štedeti u uslovima kada ni to što imamo na raspolaganju nije dovoljno da pokrije potrebe zdravstvenog sistema. Međutim, novi sistem finansiranja bi trebao da omogući ravnomerniju raspodelu budžetskih sred-

Tabela 7. Analiza povezanosti procentualne vrednosti administrativno tehničkih troškova sa troškovima po prosečenom ambulantnom pregledu

Dom zdravlja	% direktnog troška administrativne i tehničke podrške	Za zdravstvenu zaštitu dece	Za zdravstvenu zaštitu žena	Za zdravstvenu zaštitu odraslih stanovnika
23	6,83%	451	476	579
1	8,85%	708	1150	704
2	10,64%	505	1123	886
24	10,84%	656	1197	559
17	10,94%	651	454	576
12	11,05%	588	598	557
9	11,33%	649	344	1.081
18	11,50%	784	655	640
15	11,80%	477	437	531
3	12,38%	686	1380	940
20	13,16%	510	711	660
25	13,59%	649	599	574
26	15,35%	1010	1278	1213
6	15,53%	646	962	890
7	15,60%	374	765	455
4	15,68%	630	620	744
13	16,01%	657	577	751
14	16,58%	480	714	783
8	16,74%	574	687	588
22	17,03%	632	402	708
19	17,57%	595	719	879
11	18,26%	957	664	1002
10	20,93%	611	801	605
16	21,08%	486	1152	700
21	22,53%	786	882	623
5	25,03%	867	573	745

stava i time direktno utiče na ujednačavanje kvaliteta i kvantiteta pružanja zdravstvene zaštite na čitavoj teritoriji republike Srbije. Osim ovoga, novi način finansiranja bi trebao da umanjí potrebu za administrativnim uređenjem resursnih kapaciteta zdravstvenih ustanova, pre svega potrebu za administriranjem broja i strukture zaposlenih radnika (medicinskih i nemedicinskih). Od novog načina finansiranja se očekuje i da unapredi način rukovođenja zdravstvenom ustanovom stvaranjem uslova za profesionalizaciju upravljanja i stvaranjem uslova za formiranje tržišta medicinskih kadrova. Pri tome, novi način finansiranja ne bi smeo da uruši postojeći sistem ili eventualno umanjí kvalitet pružanja zdravstvenih usluga čime bi korisnike zdravstvenog sistema doveo u poziciju tranzicionih gubitnika. Ovo se nikako ne sme dozvoliti pre svega imajući u vidu kroz koje teškoće je zdravstveni sistem prošao u protekle dve decenije a da pri tome nije izgubio svoju funkcionalnost i kontinuitet stručnosti.

Neophodno je uraditi promenu načina finansiranja celokupnog zdravstvenog sistema, ali pošto se zdravstveni sistem sastoji iz tri međusobno povezana nivoa, neophodno je za svaki od nivoa odrediti adekvatan način finansiranja

Za sekundarni i tercijarni nivo zdravstvene zaštite je moguće izabrati metod finansiranja korišćenjem "Dijagnostički srodnih grupa" (DSG), zato što je ova metodologija primerena našem zdravstvenom sistemu. Naime, naše zdravstvene ustanove sekundarne i tercijarne zdravstvene zaštite su slične po strukturi i organizaciji sa zdravstvenim ustanovama razvijenih zemalja, te je moguće primeniti način finansiranja koji je već primenjen u mnogim zemljama širom sveta.

Međutim, mišljenja sam da se promena načina finansiranja primarne zdravstvene zaštite ne može uraditi

jednostavnim kopiranjem međunarodnih iskustava zato što organizacija primarne zdravstvene zaštite u Srbiji nema sličnosti sa organizacijom ovog nivoa zdravstvene zaštite u razvijenim zemljama koje nisu menjale svoje društveno uređenje. U ovim zemljama se primarna zdravstvena zaštita zasniva na modelu "porodičnog lekara" i finansira se primenom modela kapitacije. Ovaj model je nastao kao posledica nedovoljnog broja lekara na svim nivoima zdravstvenog sistema i omogućio je zbrinjavanje što većeg broja bolesnika na primarnom nivou preuzimajući ulogu "čuvara kapije". Sistem porodičnog lekara koji se finansira kapitacijom ne može se prihvatiti kao univerzalni model koji je primeren i drugim sistemima. Međutim, reformski procesi u zdravstvenom sistemu u Srbiji, kao i u zemljama u okruženju, koji su započeli u procesu tranzicije promovisali su kapitaciju kao najprimereniji model finansiranja primarne zdravstvene zaštite. Imajući u vidu iskustva iz zemalja u kojima je urađena reforma primarne zdravstvene zaštite, prelaskom na sistem porodičnog lekara i finansiranje kapitacijom, možemo da konstatujemo da je diskutabilno koliko je ovakva promena doprinela unapređenju pružanja usluga primarne zdravstvene zaštite. Takođe nema podataka o tome koji je finansijski efekat prelaska na novi način finansiranja kapitacijom.

Primećujem da problem prelaska na finansiranje kapitacijom nije samo ekonomske i organizacijske prirode, mnogo veći problem predstavlja doktrinarno medicinski aspekt koji podrazumeva promene u načinu medicinske edukacije zdravstvenih radnika, pre svega lekara.

Problem koji želim da naglasim je da finansiranje kapitacijom ne nudi rešenje za organizacione jedinice hitne pomoći, specijalističkih službi, kućne nege, patронаže, medicine rada, savetovališta, kao ni za stacion-

Tabela 8. Analiza uticaja broja ambulantnih pregleda po lekaru dnevno na vrednost troška po uprosječenom ambulantnom pregledu

Zdravstvena zaštita dece			Zdravstvena zaštita žena			Zdravstvena zaštita odraslog stanovništva		
Dom zdravlja	Trošak ambulantnog pregleda	Broj pregleda po lekaru dnevno	Dom zdravlja	Trošak ambulantnog pregleda	Broj pregleda po lekaru dnevno	Dom zdravlja	Trošak ambulantnog pregleda	Broj pregleda po lekaru dnevno
7	374	39	9	344	47	7	455	44
23	451	29	22	402	45	15	531	33
15	477	29	15	437	47	12	557	34
14	480	43	17	454	38	24	559	42
16	486	28	23	476	32	25	574	26
2	505	21	5	573	33	17	576	34
20	510	37	13	577	34	23	579	25
8	574	25	12	598	23	8	588	31
12	588	28	25	599	19	10	605	25
19	595	32	4	620	21	21	623	32
10	611	31	18	655	30	18	640	26
4	630	35	11	664	31	20	660	32
22	632	20	8	687	27	16	700	25
6	646	26	20	711	21	1	704	32
25	649	27	14	714	25	22	708	30
9	649	27	19	719	30	4	744	24
17	651	31	7	765	16	5	745	36
24	656	35	10	801	19	13	751	25
13	657	23	21	882	18	14	783	24
3	686	30	6	962	11	19	879	18
1	708	24	2	1123	9	2	886	33
18	784	21	1	1150	18	6	890	28
21	786	22	16	1152	12	3	940	30
5	867	18	24	1197	17	11	1002	19
11	957	17	26	1278	22	9	1.081	25
26	1010	20	3	1380	12	26	1213	15

are i porodilišta, koji postoje u našim domovima zdravlja. Prema izvedenim kalkulacijama direktni trošak pomenutih službi učestvuje i do 39% u ukupnom trošku doma zdravlja.

Ono što sa sigurnošću možemo da primetimo je da je primenom finansiranja kapitacijom u nekim zemljama bivše SFRJ, urušen koncept doma zdravlja. Imajući ovo u vidu pitam se da li je model finansiranja kapitacijom najprimereniji organizaciji i uslovima u kojima se nalazi primarna zdravstvena zaštita u Srbiji.

Da ne bi bilo zabune, kada ovde govorim o kapitaciji, pod tim podrazumevam međunarodno poznati način finansiranja kapitacijom, a ne obračun ličnih primanja koji trenutno RFZO primenjuje pod nazivom kapitacija. Ovaj sistem finansiranja nije kapitacija već predstavlja model pozitivne i negativne stimulacije. To je pokušaj da se situacija sa finansiranjem primarne zdravstvene zaštite pomeri sa mrtve tačke. Kada je predložena njegova primena predložena je stimulatívna razlika od 30% u ličnim primanjima, međutim kako je ta razlika drastično smanjena tokom implementacije mišljenja sam da ne postoje nikakvi pozitivni efekti primene ovog načina obračuna ličnih primanja. Osim toga primetni su i jaki negativni efekti primene ove nepravilno nazvane i nefunkcionalne metodologije. Najveći problem je urušavanje međuljudskih odnosa i etički neprihvatljiva kalkulacija kod propisivanja terapije. Zato sam mišljenja da ovaj način obračuna ličnih primanja treba ukinuti ili ozbiljno izmeniti. Stav Lekarske komore Srbije po ovom pitanju može se videti u "Glasniku" broj 18, iz septembra 2013. godine, strana 23.

Analiza koju smo uradili primenom tabelarnog sistema za analizu i kontrolu troškova po "Step Down" metodologiji u domovima zdravlja daje osnovu za razmišljanje da li je primena finansiranja kapitacijom zaista pravo rešenje za postizanje ciljeva reforme zdravstvenog sistema.

LITERATURA

1. HM Coombs and D.E. Jenkins "Public Sector Financial Management" Thomson Publishing 3rd Edition (2002)
2. Drury Colin "Costing and Introduction" Chapman Hall, UK (1994)
3. Zelman W.N. et al (2007)"Financial Management of Healthcare Organisations" Blackwell Publishing, UK (pp 1-19,305-344,393-417)

ENGLISH

COST ANALYSIS IN HEALTH CENTERS USING "STEP DOWN" METHODOLOGY

Matejić S.

Medical faculty University of Priština, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Health care reform aims to improve Health System performance by achievement of one of the four objectives: reducing costs by increasing the efficiency of health care provision. Performance improvement implies acceptance of innovations in all Health care activities including health care financial management. Successful implementation of health care financing reform requires previous costs and activities analysis in health institutions. In the work we performed comparative analysis of the costs of 27 health institutions by applying innovative system for health care services costs analysis and control. Initially spreadsheet system was made, by using internationally recognised "Step Down" methodology, for cost control and analysis in the hospitals and was adapted for Primary health care institutions. Results achieved: The dominant cost for employees salaries, on average around 80%, does not depend on the size of Primary health institution (Dom zdravlja); Significant differences in the percentage values of the cost of medicines, medical supplies, diagnostic services; There is an obvious difference percentage values of technical maintenance costs as a result of uneven percentage of the number of non-medical employees, differences in infrastructure organization, the difference in the condition and type of equipment, the difference in the type of space heating and type of fuel for heating, patients transportation obligations especially of home treatment services and polyvalent patronage. There is a big difference in average cost per outpatient examination, as a consequence of uneven number of services performed, especially in the dentistry services. There is a significant difference in the number of preventive health examinations performed which has a direct impact on the cost of these inspections. The main conclusion of the analysis done indicates that in the actual situation of disparities, in terms of costs, can jeopardize implementation of Primary health care financing using „Capitation" as model.

Keywords: reform, funding, "Step Down", costs, capitation

NEZELJENA DEJSTVA NSAR NA SLUZNICI GASTRODUODENUMA ORDINIRANIH U TERAPIJI REUMATOIDNOG ARTRITISA

AUTORI

Popović M.¹, Dani R.², Stalević Lj.³

¹ Interna klinika, Medicinski fakultet Pristina, Kosovska Mitrovica

² Specijalistička ordinacija Gornje Ljubinje

³ Kliničko-bolnički centar Priština, Gračanica

KORESPONDENT

MIROSLAV POPOVIĆ

Medicinski fakultet Univerziteta u
Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

✉ cukicapop@yahoo.com

SAŽETAK

Cilj rada je da utvrdi patološke promene na sluznici gastroduodenuma (erozije, ulceracije, ulkusi, komplikacije ulkusa, subepitelna krvarenja i dr) nastale kao posledica stetnog dejstva NSAIL (Nesteroidnih antireumatika) lekova koji su ordinirani u terapiji Reumatoidnog artritis (RA). Ispitivanje je vršeno na 100 bolesnika sa dijagnostikovanim RA koji su bili na kontinuiranoj terapiji NSAIL. Kod polovine bolesnika uradjena je gastroskopija da bi se verifikovale patološke makromorfoloske promene pre kontrolisanog uzimanja NSAIL. Posle 2 godine uzimanja kontinuirane terapije NSAIL uradjena je kontrolna gastroskopija a patološke makromorfoloske-endoskopske promene verifikovale. Posle dvogodišnje kontrolisane terapije NSAIL na sluznici gastroduodenuma erozije su opisane u 66% bolesnika, ulkus zeluca u 18%, duodenalni ulkus kod 14% bolesnika, krvarenja u 25% bolesnika.

Ključne reci: Reumatoidni artritis, NSAIL, patološke promene na sluznici gastroduodenuma

UVOD

Reumatska oboljenja su najcesce, hronicne bolesti u razvijenim zemljama a medju njima je na 1-vom mestu RA. Najveci je uzrok invalidnosti bolesnika. Lecenje RA je kompleksno a sastoji se iz kombinacije heterogenih grupa lekova a medju njima su i NSAIL zbog kontinuirane i dugotrajne terapije relativno bezbedni lekovi daju ceste komplikacije (nezeljena dejstva) na sluznici gastroduodenuma (eritematozne lezije, subepitelna krvarenja erozije, ulceracije, ulkusi i komplikacije ulkusa).

Od svih grupa lekova koji se koriste u terapiji RA, NSAIL daju najcesce komplikacije koje su izdvojene kao posebni patoloski entitet "NSAIL gastroduodenopatija".

NSAIL cine osnovnu grupu lekova ili "prvu liniju" u terapiji RA. Daju se svim bolesnicima od pocetka bolesti kontinuirano, često i do kraja zivota. Terapija ovim lekovima je simptomatska-nespecificna zato sto utice na smanjenje simptoma bolesti (bola i otoka zglobova) ali ne zaustavlja hronicni sinovitis [1] glavni, uzrok u etiopatogenezi RA.

Klasifikacija NSAIL vrsi se prema hemijskoj strukturi:

I Derivati karboksilne kiseline

1 Derivati salicilne kiseline (Aspirin i Diflunisal)

2. Derivati sircetne kiseline

a) Derivati fenil sircetne kiseline (Diklofenak, Fenklofenak).

b) Derivati indol-sircetne kiseline (Indometacin, Sulendak, Acemetacin i dr.).

3. Derivati propionske kiseline (Ibuprofen, Naproksen, Flurbiprofen, Ketoprofen i dr.)

4. Derivati fenaminske kiseline.

II Derivati enolne kiseline

1. Pirozoloni (Fenilbutazon, Oksifenilbutazon).

2. Oksikami (Piroksikam, Tenoksikam, Nimesulid i dr).

III Koksibi (Celekoksib, etorikoksib).

IV Nekiselinska jedinjenja (Nabueton)

Na osnovu dosadasnjih saznanja ostecenja koja nastaju na sluznici gastroduodenuma su multifaktorijalna i ukljucuju dva osnovna mehanizma.

1. Direktno lokalno dejstvo.

2. Sistemski efekti preko inhibicije biosinteze prostagladina (PG).

1. Direktno lokalno dejstvo koje ostenjem mukozne barijere zato sto su svi molekuli NSAILsa acidnim osobinama. Ovi lekovi postaju jonizovani manje rastvorljivi u lipidima i bez mogucnosti da napuste celije i zato se nagomilavaju u visokim koncentracijama u celijama gastricne mukoze. Ovaj fenomen poznat kao "zarobljavanje jona" direktno ostecuje celije gastricne sluznice dovodeci do promena u permeabilnosti celijske membrane za jon H⁺ i jon Na⁺ i nastanak disrupcije epitela. Ovim mehanizmom se mogu objasniti nastanak superficijalnih lezija na sluznici gastroduodenuma [7,12].

2. Sistemski efekti ostecenja mukoze nastaju zbog inhibicije ciklooksigenaze (COX) sto dovodi do smanjene

sinteze endogenih prostaglandina koji fiziološki imaju protektivnu (zaštitnu) ulogu za sluznicu zeluca i duodenuma povećavajući prokrvljenost, stimulirajući sintezu sluzi i bikarbonata, proliferaciju epitela, njegovu regeneraciju i restituciju [19].

Postoje tri COX izoenzima:

- COX-1 je konstitutivni izoenzim koji vrši konverziju arahidonske kiseline u prostaglandine. Njegova koncentracija u organizmu je stabilna i učestvuje u održanju gastroduodenalne cito-

Citoprotekcije i bubrežne perfuzije i aktivnosti trombocita.

- COX-2 je induktivni enzim koji se normalno ne nalazi u celijama. Njegova sinteza je stimulirana inflamacijom i tumorigenezom.

- COX-3 njegova uloga nije dovoljno proučena. Njegov pronalazak je značajan u objašnjenju dejstva acitaminsofena.

Faktori rizika kod upotrebe NSAID su: starije životno doba, hereditet za ulkus gastroduodenuma, više različitih vrsta NSAID uključujući i acetil salicilnu kiselinu. (ACK) u antiagregacionim dozama, istovremena primena kortikosteroida i antikoagulanasa, pušenje i konzumacija alkohola, Helikobacter pylori infekcija i dr.

Prema stepenu inhibicije COX dele se:

- Neselektivne inhibitore u koje spadaju NSAID.

- Delimično ili pretežno selektivne COX2 u koje spadaju Nimesulid, Etodolak, i Meloksikam i

- Specificne ili selektivne COX-2 inhibitore ili koksibe u koje spadaju celekoksib i rofekoksib (povučeni sa tržišta zbog izazivanja kardio vaskularnih komplikacija).

Najveći stepen inhibicije COX-1 pokazuju piroksikam, aspirin, indometacin i zato izazivaju najveća oštećenja svojim sistemskim štetnim delovanjem inhibicijom sinteze PG-a.

Svetska zdravstvena organizacija sprovela je meta analizu glavnih studija i objavila konsenzus komplikacija NSAID na GIT-u u opadajućem redosledu: Indometacid 2,25, Naproxen 1,85, Diklofenak 1,73. Piroksikam 1,66, Tenoksikam 1,43, i Meloksikam 1.64.

CILJ RADA

Cilj istraživanja je bio da se utvrde patološke promene na sluznici gastroduodenuma koje su nastale kao posledica štetnog delovanja NSAID koji se koriste u lečenju RA.

Za ostvarivanje cilja postavljeni su bili zadaci:

- Utvrditi najčešću vrstu NSAID korišćenih u terapiji i njihova toksična (nus) delovanja na sluznicu gastroduodenuma.

- Ispitati zavisnost patoloških promena na sluznici gastroduodenuma i dužine terapije.

- Utvrditi doznu zavisnost patoloških promena na sluznici gastroduodenuma i dr.

MATERIJAL I METODE

Istrazivanje predstavlja kontrolisanu klinicku studiju na pacijentima sa dijagnostikovanim reumatoidnim artritisom. To je prospektivna studija urađena pri Medicinskom fakultetu Pristina u Kosovskoj Mitrovici. I kabinetu za endoskopije u Lapljem selu gde su rađene gastroskopije. Pacijenti su anketirani u samostalnoj specijalistickoj ordinaciji u G. Ljubinj u gde su lečeni, pracen

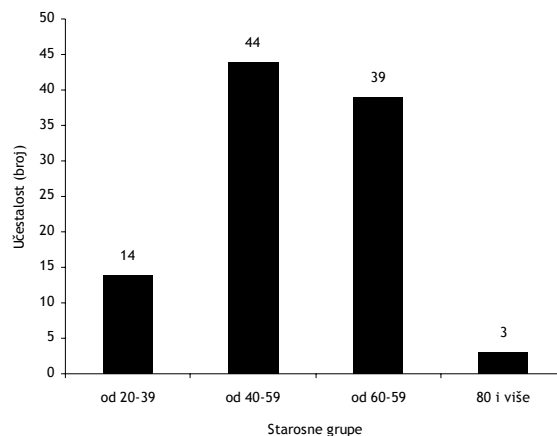
tok bolesti njena zavisnost od terapije kao i neželjeni - nus efekti NSAID na gastroduodenumu da bi se posle dvogodisnje kontinuirane terapije verifikovale patoloske promene kontrolnom gastroskopijom.

U istraživanju su korišćene standardne metode statistickog ispitivanja (Studentov T test, Wilcoxon-ov test ekvivalentnih parova, χ^2 -kvadrat test, Fisherov test i dr.)

REZULTATI

Starost bolesnika je bila izmedju 24 i 81 god. Najveći broj je bio izmedju 40 i 59 god (44%) a najmanji broj je bio u dobnoj grupi iznad 80 god. Prosečna starost svih ispitanika je bila 55 god. Grafikon 1.

Grafikon 1. Starosna struktura



Odnos prema polu u ispitivanoj grupi bila je 77% prema 23% u korist ženskog pola.

U ispitivanoj grupi bolesnika uglavnom su svi koristili NSAID. Najčešće ordinirani lekovi su bili neselektivni COX-2 57%, pretežno selektivni 41%, selektivni 2. Razlika u učestalosti primene različitih vrsta NSAID je statistički značajna.

Tabela 1. Gastroskopija i gastrične erozije

Prva gastroskopija	Druga gastroskopija		Ukupno
	Pozitivna	Negativna	
Pozitivna	23	7	30 (60%)
Negativna	10	10	20 (40%)
Ukupno	33 (66%)	17 (34%)	50 (100%)

Učestalost gastričnih erozija pri 1-voj gastroskopiji bila je 60% a pri drugoj gastroskopiji 66%. Endoskopski nalaz pri 1-voj i 2-voj gastroskopiji se ne razlikuje statistički značajno. (p = 0,68).

Tabela 2. Gastroskopije i ulkus zeluca

Prva gastroskopija	Druga gastroskopija		Ukupno
	Pozitivna	Negativna	
Pozitivna	5	2	7 (14%)
Negativna	4	39	43 (86%)
Ukupno	9	41	50 (100%)

Učestalost ulkusa zeluca pri 1-voj gastroskopiji je bila 14% a pri 2-voj 18%. Prva i 2-ga gastroskopija se statistički ne razlikuju značajno. (p = 0.68) tab.2

Tabela 3. Gastroskopiija i duodenalne erozije

Prva gastroskopiija	Druga gastroskopiija		Ukupno
	Pozitivna	Negativna	
Pozitivna	27	2	29 (58%)
Negativna	5	16	21
Ukupno	32 (64%)	18 (36%)	50 (100%)

Učestalost duodenalnih erozija pri prvoj gastroskopiji je bila 58% a pri drugoj gastroskopiji 64%. Nema statistički značajne razlike u pojavi duodenalnih erozija. (p=0.45).

Tabela 4. Gastroskopiija i duodenalni ulkus

Prva gastroskopiija	Druga gastroskopiija		Ukupno
	Pozitivna	Negativna	
Pozitivna	45	0	45 (90%)
Negativna	3	2	5 (10%)
Ukupno	48 (96%)	2 (4%)	50 (100%)

Duodenalni ulkus je pri 1-voj gastroskopiji bio prisutan u 6 bolesnika (12%) a pri drugoj gastroskopiji bio je prisutan u 7 bolesnika (14%). Nema statistički značajne razlike u pojavi duodenalnog ulkusa pri 1-voj i 2-joj gastroskopiji. (p=1,00).

Tabela 5. Gastroskopiija i krvarenja

Prva gastroskopiija	Druga gastroskopiija		Ukupno
	Pozitivna	Negativna	
Pozitivna	4	6	10 (20%)
Negativna	10	30	40 (80%)
Ukupno	14 (28%)	36 (72%)	50 (100%)

Endoskopski vidjena aktivna krvarenja pri 1-voj gastroskopiji u 10 bolesnika (20%). Pri 2-joj gastroskopiji u 14 bolesnika (28%). Nema statistički značajne razlike u odnosu na aktivno krvarenje iz gastroduodenuma pri 1-voj i 2-joj gastroskopiji. (p=0.45).

Tabela 6. Zavisnost patoloških promena na sluznici gastroduodenuma u odnosu na uzete doze NSAIL

Doze NSAIL preparata	Gastrične erozije		Ukupno
	Nema	Ima	
Velike	5 (17.2%)	24 (82.8%)	29
Srednje	5 (38.5%)	8 (61.5%)	13
Male	7 (87.5%)	1 (12.5%)	8
Ukupno	17	33	50

Kod ispitanika koji su koristili visoke doze NSAIL gastrične erozije su gastroskopijom nadjene u 82% ispitanika. U ispitanika sa srednjom dozom NSAIL u terapiji gastroskopijom je nadjeno u 61.5% ispitanika. Kod ispitanika sa malim dozama NSAR u terapiji nadjeno je u 12.5%. U gradaciji patoloških erozija na sluznici gastroduodenuma i visine doze NSAIL postoji statistički značajna razlika. Hi kvadrat =6.95, DF=1, p<0.01)

Tabela 7. Doze NSAIL i ulkus zeluca

Doze NSAIL preparata	Ulkus želuca		Ukupno
	Nema	Ima	
Velike	20 (69%)	9 (31%)	29
Srednje	13 (100%)	0 (0%)	13
Male	8 (100%)	0 (0%)	8
Ukupno	41	9	50

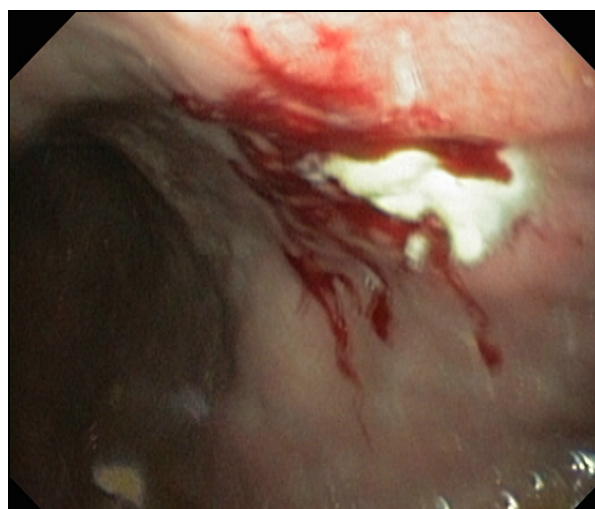
Ulkus zeluca je gastroskopijom nadjen u 18% bolesnika. Svi ispitanici sa ulkusom zeluca koristili su visoke doze NSAIL. Ulkus zeluca je statistički cesci u bolesnika koji u terapiji koriste visoke doze NSAIL. (Hi kvadrat test 5.98, DF=1, p<0.05)

DISKUSIJA

U lecenju RA koriste se više heterogenih grupa lekova koji dovode do patoloških promena na sluznici gastroduodenuma kao neželjeni (nus) efekat. Dominantnu ulogu u oštećenju sluznice imaju NSAIL. Od najčešćih oštećenja su subepitelne hemoragije, eritematozne lezije u preko 80% bolesnika zatim erozije na gastroduodenumu preko 30% bolesnika. Ulkus zeluca je nadjen u 18% bolesnika. Sto ukazuju i drugi autori (15,19). Gastroduodenalne lezije (erozije ulceracije, subepitelna krvarenja) nastaju vrlo rano posle uzimanja NSAR NSAIL [11,17]. Zbirna učestalost ulkusa na gastroduodenumu je oko 30%. Gastroskopijom utvrđena su aktivna krvarenja u 14 bolesnika (28%).



Slika 1. Erozije na sluznici duodenuma nastale dejstvom NSAIL



Slika 2. Krvareci ulkus zeluca kod bolesnika na terapiji NSAIL

ZAKLJUČAK

Postoji zavisnost između visine doza i težine patoloških promena. Veće doze lekova izazivaju teže patološke promene na sluznici gastroduodenuma. Svi bolesnici koji su imali ulkuse (30%) koristili su visoke doze NSAID.

U prevenciji neželjenog dejstva NSAID na sluznici gastroduodenuma bio bi prestanak uzimanja NSAID kao najbolja mera. Najčešće je to nemoguće zbog pogoršanja stanja osnovne bolesti. Zato nam preostaje kao rešenje:

- Zamena NSAID čistim analgeticima.
- Smanjiti dozu leka.
- Izbor manje toksičnog leka (COX-2 inhibitor)
- Upotreba citoprotektivnih lekova: Inhibitora protonске pumpe (Omeprazol, Pantoprazol) Visoke doze blokatora H₂ receptora (Ranitidin, Famotidin) ili sintetskih analoga prostaglandina (Misoprostol).
- Eradikacija utvrđenog prisustva *Helicobacter pylori* infekcije.

LITERATURA

1. Vujasinovic N. S u Reumatologija gl.urednik Pilipovic N. (2000), 282-322
2. Wallace JL, McKnight T W, Reuter BK, Vergnolle N. NSAID-Induced gastric damage in rats: requirement for inhibition of both cyclooxygenase 1 and 2. *Gastroenterology*. 2000 Sep. 119(3): 706-14.
3. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 2001; 231:232-5.
4. Henri D, Lim LL, Garsia Rodrigues LA, Perez Gutthans S, Carson JL, Griffin M, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996; 312: 1563-6. 41
5. Shas AA, Thjodleifson B, Murray FE, Kay E, Barry M, Sigthorsson G, Gudjonson H, Oddson E, Price AB, Fitzgerald DJ, et al (2001) Selective inhibition of COX-2 in humans is associated with less gastrointestinal injury: a comparison of nimesulide and naproxen. *Gut* 48: 339-346.
6. Macia MA, Carvajal A, del Pozo JG, Vera E, and del Pino A (2002) Hepatotoxicity associated with nimesulide: data from the Spanish Pharmacovigilance System. *Clin Pharmacol Ther* 72:596-59
7. Jones RA (2001) Endolac: Clinical profile of an established selective cyclooxygenase 2 inhibitor. Therapeutic Roles selective COX-2 Inhibitors (Vane JR and Botting RM eds) pp 482-523, William Harvey Press London.
8. Martin RM, Biswas P, and Mann RD (2000) The incidence of adverse events and risk factors of upper gastrointestinal disorders associated with meloxicam use amongst 19,087 patients in general practice in England: cohort study. *J Clin Pharmacol* 50:35-42.
9. Masso Gonzales EL, Patrignani P, Taccomelli S, Garcia Rodriguez L: Variability among nonsteroidal anti-inflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum* 2010, 62:1592-1601.
10. Roth S. Coming to terms with nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Drugs* 2012, 873-879.
11. Bardou M, Barkum AN. Preventing the gastrointestinal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: From risk factor identification to risk factor intervention. *Joint Bone Spine*. 2010;77(1):6-12.
12. Tomasato W, Tsutsumi S, Hoshino T, L Hwang H, Mio M. Role of direct cytotoxic effects of NSAIDs in the induction of gastric lesions. *Biochem Pharmacol* 2004, 67: 575-583.
13. Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA, (2000). Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med*, vol. 160, No. (Jul) pp. 2093-9.
14. Schlanski B. and Joo Hwang. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug induced gastropathy. *J gastroenterol* 2009; /suppl. XIX/ : 44-45.
15. Wallace JL, Vong L. NSAID-induced gastrointestinal damage and the design of GI-sparing NSAIDs. *Curr Opin Investig Drugs* 2008(11):1151-1156.
16. Hawkey CJ, Kararrach JA, Szczepanski L et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Omeprazole vs. Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338:727-34.

17. Ng Fh, Wong Sy, Lam Kf i sur. Famotidine is inferior to pantoprazol in preventing recurrence of aspirin -related peptic ulcers or erosions *Gastroenterology* 2010 Jan; 138(1):82- 8. Epub 2009 Nov 11
18. Chan Fk, Lanas A, Scheiman J, Berger Mf, Ngyen H, Goldstein JL. Celecoxib versus Omeprazol and Diklofenac in patients whit osteoarthritis and rheumathoid arthritis (Condor): a randoised trial *Lancet* 2010 Jul. 17; 376 (9736): 173-9. Epub 2010 Jun 16.
19. Damjanov D: Odnos nesteroidnih antiinflamatornih lekova i ulceroerozivnih lezija gornjih segmenata gasrointestinalnog trakta / disertacija/. Univerzitet u Novom Sadu, 2003.

ENGLISH

SIDE-EFFECTS OF THE NSAR DRUGS ON THE GASTRODUODENAL LINING IN PATIENT WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Popovic M.¹, Dani R.², Stalevic Lj.³

¹ Department of Internal Medicine, Medical faculty, Pristina, Kosovska Mitrovica

² Specialistic clinic Gornje Ljubinje

³ Klinical center Priština, Gračanica

SUMMARY

The aim of the study is to determine the pathological changes in the gastroduodenal mucosa (erosions, ulcers, ulcer complications, subepithelial hemorrhage, etc.) incurred as a result of adverse effects of NSAIDs (NSAIDs) drugs that are administered in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). The test was performed on 100 patients diagnosed with RA who were on continuous treatment with NSAIDs. In half of the patients underwent gastroscopy to verify Macromorphological pathological changes before the controlled use of NSAIDs. After 2 years taking continuous NSAID therapy revealed a control gastroscopy and pathological changes Macromorphological-endoscopic verify. After a two-year controlled NSAID therapy in gastroduodenal mucosa erosion are described in 66% of patients, gastric ulcer in 18% of duodenal ulcers in 14% of patients, bleeding in 25% of patients.

Keywords: Rheumatoid arthritis, NSAIDs, pathological changes in the mucosa of the gastroduodenum.

EFIKASNOST I SIGURNOST TERAPIJE HRONIČNOG B VIRUSNOG HEPATITISA TENOFOVIROM KOD PACIJENATA SA REZISTENCIJOM NA LAMIVUDIN

AUTORI

Katanić N.^{1,2}, Bojović K.^{2,3}, Delić D.^{2,3}, Simonović J.^{2,3}, Malinić J.^{2,3}, Milošević I.^{2,3}

¹ Medicinski fakultet u Prištini sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici, Srbija

² Klinika za infektivne i tropske bolesti Beograd, Srbija

³ Medicinski fakultet u Beogradu, Srbija

KORESPONDENT

NATAŠA KATANIĆ

Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

✉ katanicn@gmail.com

SAŽETAK

Hronični B virusni hepatitis (HHB) i dalje predstavlja veliki zdravstveni svetski problem uprkos obaveznoj i univerzalnoj imunizaciji protiv infekcije hepatitis B virusom (HBV). Kod određenog broja bolesnika hronična hepatitis B virusna infekcija u prirodnom toku bolesti progredira ka cirozi i hepatocelularnom karcinomom te je primarni cilj anti-virusne terapije HHB zaustavljanje progresije bolesti. Danas na tržištu postoje dve grupe lekova za lečenje HHB: a) imunomodulatorna terapija konvencionalnim interferonom alfa (INF) i pegilovanim interferonom alfa 2 a (PEG-INF), b) peroralna antivirusna terapija analogima nukleot(z)ida. Lamivudin je dugo bio jedini medikament na našem tržištu za lečenje HBV te je kod većine naših pacijenata došlo do razvoja rezistencije. Od pre dve godine, na tržištu Srbije se registruje novi oralni analog iz grupe nukleotida : tenofovir disoproksil fumarat (TDF). U radu smo analizirali 69 bolesnika sa hroničnim hepatitisom B lečenih u Klinici za Infektivne i tropske bolesti KCS Beograd u periodu od 2012 do 2014 godine. Svi bolesnici uključeni u ovo istraživanje prethodno su bili lečeni LAM, a nakon razvoja rezistencije na LAM, primenjivan je TDF. TDF je pokazao odličnu efikasnost, visoku barijeru za rezistenciju i vrlo malo neželjenih efekata u višegodišnjoj primeni. Naša iskustva sa primenom ovog leka nisu dugotrajna imajući u vidu njegovu kratkotrajnu dostupnost na našem tržištu.

Ključne reči: hronični virusni hepatitis B, lamivudin, tenofovir

UVOD

Hronični B virusni hepatitis (HHB) i dalje predstavlja veliki zdravstveni svetski problem uprkos obaveznoj i univerzalnoj imunizaciji protiv infekcije hepatitis B virusom (HBV) svuda u svetu. Takođe je i u Srbiji broj osoba sa HHB veliki. Međutim, prava prevalenca ove infekcije u našoj zemlji nije poznata s obzirom na to da nedostaju pouzdani epidemiološki podaci. Smatra se da 1-2 % stanovništva u Srbiji ima pozitivan površni antigen hepatitis B virusa tj. HBsAg. Kod određenog broja bolesnika hronična hepatitis B virusna infekcija u prirodnom toku bolesti progredira ka cirozi i hepatocelularnom karcinomom. Zato je primarni cilj antivirusne terapije HHB zaustavljanje progresije bolesti u krajni stadijum tj. u dekompenzovanu cirozu jetre i primarni karcinom jetre [1].

Danas na tržištu postoje dve grupe lekova za lečenje HHB. Na jednoj strani je to imunomodulatorna terapija konvencionalnim interferonom alfa (INF) i pegilovanim interferonom alfa 2 a (PEG-INF), a na drugoj strani peroralna antivirusna terapija analogima nukleot(z)ida. Idealni cilj lečenja HHB je eradikacija HBV. Međutim, postojećim terapijskim opcijama ovaj cilj nije dosežan.

Zadovoljavajući krajni cilj terapije dostupnim terapijskim protokolima je efikasna supresija virusne replikacije HBV, jer se na taj način suprimira dalja progresija bolesti [2,3]. Terapijom oralnim analogima se postiže efikasna supresija replikacije HBV DNK. Imunomodulatornom terapijom, koja ima definisano trajanje od 48 nedelja, postiže se supresija replikacije HBV DNK ispod 2000 UI/mL po prestanku primene terapije, tj. postiže se stabilna imunološka kontrola infekcije (SIK) [4].

U našoj zemlji, sve do pre dve godine, pacijenti sa HHB su bili u podređenom položaju u odnosu na pacijente u Evropi, jer su bila registrovana samo dva leka za lečenje ove bolesti. To su analog nukleozida lamivudin (LAM) i konvencionalni INF. Obzirom na malu efikasnost terapije INF i brojne neželjene efekte terapije ovim lekom najveći broj pacijenata u Srbiji sa HHB je lečen lamivudinom. Ovaj lek je vrlo pogodan za primenu jer se primenjuje peroralno jednom dnevno, nema značajnije neželjene efekte i u prvoj godini terapije je vrlo efikasan. Glavni problem terapije ovim lekom, kao i svim drugim analogima je razvoj rezistencije. Lamivudin ima vrlo nisku barijeru za virusnu rezistenciju HBV te je to i razlog nastanka visoke stope rezistencije nakon višegodišnje terapije ovim lekom. Poznato je da se nakon 4

godine kontinuirane primene ovog leka kod više od 70 % lečenih pacijenata razvije rezistencija HBV-a [5,6]. Obzirom da je lamivudin dugo bio jedini medikament na našem tržištu za lečenje HBV infekcije jasno je da su i naši pacijenti dugotrajno primali ovaj lek (neki više od 5 godina). Zato je kod većine naših pacijenata došlo do razvoja rezistencije.

Od pre dve godine, na tržištu Srbije se registruje novi oralni analog iz grupe nukleotida : tenofovir disoproksil fumarat (TDF). On je pokazao odličnu efikasnost, visoku barijeru za rezistenciju i vrlo malo neželjenih efekata u višegodišnjoj primeni kod pacijenata sa HHB [7,8]. Naša iskustva sa primenom ovog leka nisu dugotrajna imajući u vidu njegovu kratkotrajnu dostupnost na našem tržištu.

CILJ RADA

U ovom radu smo želeli da analiziramo efikasnost i sigurnost terapije TDF kod pacijenata sa HBV prethodno lečenih LAM.

MATERIJAL I METODE

PACIJENTI

U radu smo analizirali 69 bolesnika sa hroničnim hepatitisom B lečenih u Klinici za Infektivne i tropske bolesti KCS Beograd u periodu od 2012 do 2014 godine. Dijagnoza hronične HBV infekcije je potvrđena HBsAg pozitivnošću dužom od 6 meseci i patohistološkom verifikacijom hroničnog hepatitisa. Pacijenti sa koinfekcijama HIV i HCV nisu uključeni u ovo istraživanje. Svi bolesnici uključeni u ovo istraživanje prethodno su bili lečeni LAM. Zbog suboptimalnog odgovora na terapiju LAM kod svih pacijenata je u virusološkoj laboratoriji KCS urađena bazalna viremija HBV DNK pre uključivanja terapije TDF. Suboptimalni virusološki odgovor na terapiju LAM je definisan kao parcijalni virusološki odgovor tj. pad nivoa HBV DNK za više od 1 log ali i dalje detektabilnom viremijom HBV DNK nakon 12 meseci terapije LAM. Virusološki proboj je takođe smatran neadekvatnim virusološkim odgovorom i podrazumevao je porast nivoa HBV DNK za 1 log od najniže postignute viremije tokom trajanja terapije LAM.

KLINIČKA I LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Pre početka terapije TDF kod svih pacijenata su određeni i markeri HBV infekcije: HBeAg i anti HBeAt koji su potom određeni i nakon 3 meseca od početka terapije. Serumski HBsAg je kontrolisan na 12 meseci. U biohemijskoj laboratoriji Klinike za infektivne i tropske bolesti KCS su na 3 meseca određivani biohemijski testovi: nivoi enzima serumskih transaminaza, bilirubin, urea, kreatinin, kompletna krvna slika, protrombinsko vreme. Kod 22 pacijenta je u virusološkoj laboratoriji Medicinskog fakulteta Beograd određen i tip mutacija HBV.

Tokom terapije je određivan i HBV DNK na 6 meseci koristeći COBAS Amplicor polimerase chain reaction (PCR) esej (donji limit detektibilnosti testa 20UI/mL seruma).

Efikasnost i sigurnost:

Efikasnost terapije je određivana virusološkim uspehom terapije: gubitkom HBeAg sa ili bez serokonverzije u anti HBeAt i gubitkom HBsAg, sa ili bez serokonverzije u anti HBsAt. Kompletan virusološki uspeh je podrazumevao nemerljivu viremiju ili nivo HBV DNK manji od 20 UI/mL seruma.

Biohemijski uspeh terapije je evaluiran određivanjem nivoa ALT tokom terapije.

Sigurnost terapije je proveravana praćenjem funkcije bubrega odnosno određivanjem vrednosti ureje i kreatinina u najmanje dva odvojena merenja na početku i tokom terapije, kao i kontrolom funkcije jetre.

REZULTATI

Bazalne karakteristike pacijenata su prikazane u Tabeli 1.

Vreme praćenja terapije TDF ili TDF i LAM je bilo u periodu od 12 do 24 meseca. Većina pacijenata 75,3% je bilo HBeAg negativno. Prosečna vrednost HBV DNK pre početka terapije TDF je bila 105 -108 UI/mL. Više od polovine lečenih pacijenata je pre početka terapije TDF imalo povišenu aktivnost ALT.

Tabela 1. Bazalne karakteristike pacijenata

	N°	%
Pol (M/Ž)	50/19	72.4/27.5
Uzrast (godine)	47,9±5,5	
HBeAg poz/neg	17/52	24.6/75.3
Bazalna HBV DNK (UI/mL)	10 ⁵ - 10 ⁸	
ALT ↑ (UNL)	38	55.07
Th LAM	69	100
T terapije LAM (meseci)	43±18	
Th INF	17	24.6
Th ADV	11	15.9
Th ETV	2	2.89

Tabela 2. Virusološki uspeh terapije nakon 12 meseci

Nakon 12 meseci	N	%
Nedetektabilna HBV DNK	39/69	56,52%
< 20 UI/mL	12/69	17,39%
> 20 UI/mL	18/69	26,08%

PRETHODNA TERAPIJA

Svi pacijenti su pre započinjanja terapije TDF lečeni LAM. Prosečna dužina terapije LAM je bila 43 meseci +/- 18 meseci. Svi pacijenti su razvili rezistenciju na LAM što je dokazano metodom određivanja tipa mutacija kod 31,9% bolesnika. Kod ostalih bolesnika dijagnoza rezistencije je postavljena na osnovu subotimalnog virusološkog uspeha terapije. Manji broj bolesnika je lečen i drugim terapijskim opcijama pre primene TDF. Lekom INFalfa 2a je lečeno 24,6 % pacijenata, dok je 15,9 % je primalo adefovir (ADF), a svega 2 pacijenta su imala mogućnost jednogodišnje terapije entekavirom (ETV).

EFIKASNOST

Uspeh terapije je određivan nakon 12 i nakon 24 meseca terapije. Nakon 12 meseci terapije 56,3% lečenih bolesnika je postiglo kompletan virusološki uspeh terapije tj. nedetektabilnu HBV DNK. Još 17,4 % lečenih

bolesnika je nakon 12 meseci primene TDF imalo viremiju manju od 20 UI/mL. To znači da je nakon 12 meseci lečenja 74% lečenih bolesnika postiglo virusološki uspeh terapije.

Biohemijski uspeh terapije, normalizaciju serumskih ALT nakon 12 meseci lečenja je imalo 91% lečenih bolesnika.

Serološki uspeh terapije u vidu HBsAg negativnosti uz serokonverziju anti HBeAg je postiglo 47,1% HBeAg pozitivnih pacijenata sa HHB. Nijedan pacijent nije nakon 12 meseci imao gubitak HBsAg.

Nakon 24 meseci terapije virusološki i biohemijski uspeh terapije je postiglo 100 % lečenih bolesnika. Međutim, ni nakon dvogodišnje terapije, nijedan pacijent nije izgubio HBsAg.

SIGURNOST

U posmatranom periodu lečenja nije bilo ozbiljnih neželjenih efekata terapije. Tokom lečenja TDF nije zabeležen značajniji poremećaj bubrežne funkcije. Nije bilo prekida terapije zbog neželjenih efekata uzrokovanih terapijom TDF.

PREKID TERAPIJE

Kod 15 bolesnika je nakon postizanja nedetektibilne viremije HBV DNK, koja se održala nemrljivom 6 meseci prekinuta dalja terapija TDF. Međutim, kod 14 pacijenata je unutar 4 nedelje od prekida terapije došlo do virusološkog proboja i detektibilnosti HBV DNK.

DISKUSIJA

U ovom radu je analiziran efekat i sigurnost terapije hroničnog B hepatitisa TDF kod bolesnika koji su prethodno lečeni Lamivudinom.

Primena oralnog analoga LAM u lečenju HHB je odavno standardna klinička praksa u Srbiji. Ovaj lek je svoju široku zastupljenost među kliničarima opravdao svojom bezbednošću, efikasnošću u prvoj godini lečenja, komotnom primenom jednom dnevno peroralno, malim brojem neželjenih efekata, kao i vrlo povoljnom cenom lečenja. Međutim, glavna mana leka je niska barijera rezistencije što uslovljava u višegodišnjoj primeni ovog leka gotovo siguran razvoj rezistencije, a time i neefikasnost daljeg lečenja [3,5]. Sve do sredine 2012. godine i pored ove činjenice kliničari u našoj zemlji su nastavljali sa primenom LAM jer nije bilo novih terapijskih opcija. U pojedinačnim slučajevima pacijenti su lečeni nekim drugim terapijskim opcijama. U našoj studiji je samo dvoje bolesnika imalo mogućnost lečenja ETV i sedmoro ADV. Međutim, zbog finansijskog aspekta terapija ovim lekovima je primenjivana samo godinu dana tako da nije značajno uticala na efikasnost terapije TDF. Tek od 2012 godine kada je registrovan TDF za lečenje HHB u Srbiji bilo je moguće svim pacijentima sa pretpostavljenom ili dokazanom rezistencijom na LAM primeniti lek TDF. Terapijski protokol u takvoj situaciji je zavisio je od odluke kliničara. Prema odluci kliničara protokol je bio u vidu monoterapije TDF, ili kombinovanoj terapiji LAM i TDF. U našoj studiji broj lečenih monoterapijom LAM je bio 43,7%. Većina kliničara se ipak odlučivala za kombinovanu terapiju primenom LAM i TDF istovremeno. Ovakav terapijski protokol je primalo 56,2%

lečenih bolesnika. Razlog tome možda leži i u činjenici početnih problema u kontinuiranoj nabavci TDF u prvim mesecima terapije ovim lekom tokom 2012 godine. Dužina lečenja kombinovanom terapijom je bila u opsegu od 3-24 meseca.

Većinu naših pacijenata su činile osobe muškog pola i oni su činili 72,4% naših ispitanika. Većina bolesnika je srednje životne dobi sa prosečnim uzrastom od 42 godine. Ovakva uzrasna distribucija pacijenata se može objasniti činjenicom da je obavezna imunizacija protiv HBV infekcije u Srbiji ustanovljena zakonski 2000 godine, a u praksi je počela da se primenjuje nešto kasnije. Dakle, naši bolesnici pripadaju generacijama koje nisu bile obuhvaćene programom imunizacije protiv HBV infekcije. Stoga je i pretpostavljeno vreme trajanja HHB infekcije u našoj grupi ispitanika u proseku od 7-10 godina.

U zemljama Mediteranskog basena, kome pripada geografski i Srbija, dominira HBeAg negativna forma HHB [3]. Zato i u našoj grupi bolesnika očekivano većina bolesnika ima ovu formu HHB, koju beležimo kod 75,3 % bolesnika.

Sumnja na razvoj rezistencije na LAM je bio suboptimalni virusološki odgovor na terapiju u vidu parcijalnog virusološkog odgovora ili virusološkog proboja, koji su prethodili i biohemijskom relapsu u vidu porasta aktivnosti ALT. Kod 33% pacijenata je dokazana mutacija na odgovarajućem kodonu odgovorna za rezistenciju na LAM. Najčešće potvrđena mutacija je bila na kodonu M204I, a nešto ređe detektovane mutacije su bile L180M i L80I. I drugi autori takođe navode mutaciju tipa M204I kao najčešću tokom razvoja rezistencije na LAM [6,7]

Terapiju TDF su pacijenti dobro podnosili i nije bilo zabeleženih ozbiljnijih neželjenih efekata. U našoj ispitivanoj grupi bolesnika sem pojedinačnih prijava mučnine nije bilo drugih neželjenih reakcija na lek. Znajući da na osnovu iskustva sa ovim lekom kod koinfekcije HIV /HBV, terapija TDF može uzrokovati poremećaj bubrežne funkcije, kontrolisali smo vrednosti ureje i serumskog kreatinina na početku i tokom terapije. Nije bilo značajnijih odstupanja u ovim vrednostima kod naših pacijenata. U studiji Pan i saradnika čak 97% pacijenata nije imalo nikakve neželjene efekte tokom terapije TDF, a kod 3% pacijenta su registrovali blage neželjene efekte u vidu gastrointestinalnih tegoba[9]. Slične rezultate u pogledu sigurnosti lečenja HHB TDF su imali Baran i sar koji u svojoj studiji kod 6% pacijenata registruju blag porast kreatinina koji je vrlo brzo korigovan redukcijom doze leka [10]. Niko od navedenih autora ne navodi ozbiljne neželjene efekte tokom lečenja TDF. Mi takođe nismo registrovali ozbiljne neželjene efekte terapije, a time nije bilo ni prekida lečenja TDF u ovoj grupi ispitanika.

Za uspeh terapije oralnim analogima je od izuzetnog značaja dobra komplijansa bolesnika. Naši bolesnici su u tom pogledu pokazali izuzetnu privrženost terapijskom protokolu te mislimo da je to jedan od razloga izuzetnog uspeha terapije nakon dvogodišnjeg opservacionog perioda. Naime, već nakon 12 meseci terapije više od polovine naših bolesnika je postiglo kompletan virusološki uspeh tj nedetektabilnu HBV DNK. Ako njima pridodamo još 23% bolesnika koji su nakon 12 meseci lečenja imali HBV DNK ispod 20UI/mL seruma uspeh terapije nakon 12 meseci lečenja TDF je preko 70 %. Efikasnost TDF već u prvim mesecima terapije u pogledu rapidne redukcije nivoa HBV DNK objavljuju i drugi autori bez obzira na prethodne terapijske protokole kojima su pacijenti bili

lečeni [7,8]. Još bolji rezultati nakon 24 meseca lečenja su ukazali na apsolutni virusološki uspeh terapije tj nedetektabilnu viremiju kod svih lečenih bolesnika. Ovakva efikasnost terapije kod naših bolesnika bez pacijenata koji nisu ostvarili virusološki uspeh terapije delimično se može opštvrdati i činjenicom da je većina naših pacijenata prethodno primala samo LAM, retko druge analoge. To je svakako uticalo na profil rezistencije. Naime, poznato je da TDF jeste efikasan u lečenju LAM rezistentnih formi ali i daje efikasnost nešto manja ili bolje reći sporija kod pacijenata sa drugim vrstama mutacija koje se mogu razviti tokom primene drugih lekova. Takve mutacije uglavnom imaju pacijenti lečeni drugim analogima nukleot(z)ida pre svega entecavirom što je pokazao Pan i sar u svojoj studiji iz 2012 godine. [12]

I u biohemijskom pogledu uspeh terapije TDF je odličan. Nakon 12 meseci lečenja normalizaciju ALT potiglo je 91% ispitanika, a nakon 24 meseca svi pacijenti su imali normalnu aktivnost transaminaza.

Serološki uspeh terapije u grupi pacijenata sa HBeAg pozitivnom formom HHB je bio dobar jer je 47% ovih pacijenata postiglo gubitak HBeAg sa serokonverzijom u HBeAt. Međutim, ni nakon dve godine lečenja i višesećne nedetektabilne viremije HBV DNK nismo zabeležili gubitak HBsAg ni kod jednog našeg bolesnika. U studijama drugih autora koji su TDF primenjivali u dužem vremenskom periodu gubitak HBsAg se registruje od 4% kod HBeAg negativnih pacijenata pa do 11 % kod HBeAg pozitivnih pacijenata [8,9]. Znajući da je HBsAg u korelaciji sa cirkularno kovalentno vezanom DNK (cccDNK) u jedru hepatocita koja je odgovorna za hronicitet HHBV infekcije i nemogućnost eradikacije HBV iz hepatocita jasno je da bez ovog efekta terapija ne može biti trajno uspešna. To je i razlog neophodnosti dugotrajne primene oralnih analoga u terapiji HHB.

U postojećim vodičima za lečenje HHB nema jasnih stavova o dužini trajanja terapije oralnim analogima posebno u HBeAg negativnoj formi HHB [3]. Pojedini autori sugerišu da je moguće razmotriti prekid terapije godinu dana nakon postizanja nedetektabilne HBV DNK ali samo ako se postigne i gubitak HBsAg [2]. Smatramo da je ovakav stav ispravan. Tome u prilog govori i naše iskustvo u ovoj studiji sa 15 pacijenata kojima je odlukom kliničara prekinuta terapija. Svi oni su postigli nede-

tektabilnu HBV DNK najmanje u trajanju od 6 meseci. Međutim, nakon prekida terapije vrlo brzo, unutar mesec dana dolazi do virusološkog proboja i ponovo se detektuje HBV DNK. To ukazuje da terapija oralnim analogima sa visokom barijerom za rezistenciju kome pripada i TDF mora biti dugotrajna, višegodišnja. Ovakav stav opravdava činjenica da i pored dugotrajne terapije TDF (više od 7 godina) nije još uvek dokazan razvoj rezistencije na ovaj analog. S druge strane, studije su pokazale da je višegodišnja primena ovog leka dovela do regresije fibroze kod lečenih pacijenata [13]. Mi nismo imali mogućnost da to proverimo u našoj ispitivanoj grupi jer su naši pacijenti lečeni svega dve godine što je kratak period za ovakav efekat terapije.

ZAKLJUČAK

Na osnovu naših iskustava možemo reći da je terapija hroničnog B hepatitisa TDF kod pacijenta prethodno lečenih LAM bezbedna i efikasna. Neophodna je dobra komplijansa pacijenata jer terapijski protokol ovim analogom je dugotrajan i još uvek nejasno definisane dužine trajanja.

LITERATURA

1. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-242
2. LokAS. McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-539
3. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2012;57:167-185
4. Kao JH. HBeAg positive chronic hepatitis B: why do I treat my patients with pegylated interferon? *Liver International* 2014;112-118
5. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 2004;351:1521-1531
6. Tenny DJ, et al. EASL. *J Hepatol*. 2009;50:227-242.
7. Cho I Lee et al. Efficacy and Safety of Tenofovir-Based Rescue Therapy for Chronic Hepatitis B Patients with Previous Nucleos(t)ide Treatment Failure. *Gut and Liver*, Vol 8. No 1 January 2014:64-69
8. Pol S. and P. Lampertico. First-line treatment of chronic hepatitis B with entecavir or tenofovir in "real-life" settings: from clinical trials to clinical practice. *Journal of Viral hepatitis*. 2012. Vol 19: 377-386

9. Calvin Q P, et al Efficacy and Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Asian-Americans with Chronic Hepatitis B in Community Settings PLOSoneMArch 2014 Vol 9 Issue3 e89789
10. Baran B et al. Efficacy of Tenofovir in Patients with Lamivudine Failure Is Not Different from That in Nucleoside/Nucleotide Analogue-Naïve Patients with Chronic Hepatitis B. Antimicrobial Agents and Chemotherapy April 2013. Vol 57 No 4:1790-1796
11. Gordon CS et al. Efficacy of Tenofovir Disoproxil Fumarate at 240 Weeks in Patients With Chronic Hepatitis B With High Baseline Viral Load. Hepatology. 2013 August Vol 58. No 2 :505-513
12. PanCQ et al. Response to tenofovir monotherapy in chronic hepatitis B patients with prior suboptimal response to entecavir. J Viral hepatol 2012;19:213-219
13. Marcellin P, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir for chronic B hepatitis; a 5 yrs open label follow up study Lancet. 2013;381:468-475

ENGLISH

EFFICACY AND SAFETY ON TENOFOVIRE THERAPY IN PATIENTS WITH HEPATITIS B VIRAL INFECTIONS RESISTENT TO LAMIVUDIN

Katanić N.^{1,2}, Bojović K.^{2,3}, Delić D.^{2,3}, Simonović J.^{2,3}, Malinić J.^{2,3}, Milošević I.^{2,3}

¹ Medical faculty University of Pristina, kosovska Mitrovica

² Department of Infectious and Tropical Diseases, Belgrade, Serbia

³ Medical faculty University of Belgrade, Belgrade

SUMMARY

Chronic viral hepatitis B (CHB) still represents a significant world health problem despite obligatory and worldwide immunization against infections of viral hepatitis B. In some patients with chronic viral hepatitis B infections, in the natural course of the disease, progression towards cirrhosis and hepatocellular carcinoma is primarily targeted by antiviral CHB therapy stopping further progression of the disease. Today on the market there exist two classes of pharmaceutical drugs for treatment of CHB: a) immunomodulatory therapy with conventional interferon alpha (INF) and PEGylated interferon alpha-2a, b) and oral antiviral therapy with nucleos(t)ide analogues. Lamivudine was for quite a period the only medicament available on our market for the treatment of HVB and in most of our patients led to the development of resistance. As of two years ago, a new oral analogue from the group of nucleotides is being registered in Serbia for market use: tenofovir disoproxil (TDF). In our work we have analysed 69 patients with chronic viral hepatitis B treated in the Clinic for Infectious and Tropical Diseases KCS Belgrade in the period between years 2012 and 2014. All patients involved in this research were previously treated with LAM, and on subsequent development of resistance to LAM, TDF was used. TDF showed an excellent efficacy, a high resistance barrier and very few unwanted side effects over several years of treatment. Our experience with the use of this drug does not pertain to and account for its long term use, in view of its brief availability on our market.

Keywords: chronic viral hepatitis B, Lamivudine, Tenofovir.

DESKRIPTIVNO-EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE KARCINOMA GRLIĆA MATERICE

AUTORI

Vukićević D.¹, Mitić R.², Mijović M.¹, Mitić N.¹, Vitković L.³, Đerković B.¹,
Nedeljković V.¹

¹ Institut za patologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica, Srbija

² Institut za farmakologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica, Srbija

³ Institut za histologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica, Srbija

KORESPONDENT

DANICA VUKIĆEVIĆ

Medicinski fakultet Univerziteta u
Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

✉ vukicevicdanica@yahoo.com

SAŽETAK

Karcinom grlića materice je ozbiljan javno zdravstveni problem kako u svetu tako i kod nas. Kontrola karcinoma grlića materice pored prevencije podrazumeva ranu dijagnostiku i lečenje, ali i preciznu registraciju i praćenje obolelih žena. Da bi bila obezbeđena dobra kontrola bolesti, svi ovi delovi sistema moraju funkcionisati paralelno. Cilj rada je sagledavanje osnovnih deskriptivno-epidemioloških karakteristika obolelih i umrlih žena od raka grlića materice u svetu, Evropi i Srbiji. Poseban osvrt i detaljan epidemiološki prikaz usmeren je na područje centralne Srbije za period od 1999. do 2011. godine. U radu je primenjen deskriptivno-epidemiološki metod. Kao izvor podataka korišćeni su podaci Globocan-a (softver za procenu opterećenja bolesti populacije, pokrenut od strane WHO), kao i podaci Registra za rak centralne Srbije za analizirani period. U svetu, broj novoobolelih slučajeva za 2012. g. je 527624 (standardizovana stopa incidencije je 14,0 na 100000 žena). U pogledu mortaliteta, za dotičnu godinu broj umrlih žena je 265653 (standardizovana stopa mortaliteta je 6,8 na 100000 žena). Od karcinoma grlića materice na svaka 2 minuta u svetu umre jedna žena (720 dnevno). U Evropi, ukupan broj novoobolelih žena za 2012. g. je 58348 (11,44 na 100000 žena). Ukupan broj umrlih žena je 24378 (3,75 na 100000 žena). U Srbiji, ukupan broj novoobolelih žena za 2012. g. je 1501 (23,8 na 100000 žena). Ukupan broj umrlih žena je 609 (7,7 na 100000 žena). Pozicija Srbije u Svetu u pogledu obolevanja je 62 (od 182. zemlje), dok je 84. u pogledu mortaliteta, što nas svrstava u gornju polovinu liste svih zemalja u svetu. Prema podacima Registara za rak za centralnu Srbiju, prosečna standardizovana stopa incidencije od 23,9/100000 žena i mortaliteta od 7,2/100000 za period 1999-2011. godine ukazuju na nepovoljnu epidemiološku situaciju ovog malignoma u centralnoj Srbiji. Mada se analizom pomenutog vremenskog intervala registruje blagi pad trenda obolevanja u centralnoj Srbiji ($y=27,13-0,47x$; $p>0,05$, otprilike jedan slučaj karcinoma grlića materice na 100000 žena manje za sledeće dve godine). Naprotiv, za isti analizirani period, beleži se porast umiranja ($y=7,16+0,01x$; $p>0,05$).

Ključne reči: Karcinom grlića materice, Incidencija, Mortalitet

UVOD

Karcinom grlića materice je bolest koja se može sprečiti primenom preventivnih mera. Ako se bolest desi ona se može uspešno lečiti ukoliko se otkrije na vreme. Zbog toga nema opravdanja za to što svakog dana u svetu od ove bolesti umre preko sedam stotina žena.

Kontrola karcinoma grlića materice pored prevencije podrazumeva i ranu dijagnostiku, lečenje, ali i preciznu registraciju i praćenje obolelih žena. Da bi bila obezbeđena dobra kontrola bolesti, svi ovi delovi sistema moraju funkcionisati paralelno.[1]

CILJ RADA

Cilj rada je sagledavanje osnovnih deskriptivno-epidemioloških karakteristika obolelih i umrlih žena od raka grlića materice u svetu, Evropi i Srbiji. Poseban osvrt i

detaljan epidemiološki prikaz usmeriti na područje centralne Srbije za period od 1999. do 2011. godine.

MATERIJAL I METODE

U radu je primenjen deskriptivno-epidemiološki metod. Kao izvor podataka korišćeni su podaci Globocan-a (softver za procenu opterećenja bolesti populacije, pokrenut od strane WHO), kao i podaci Registra za rak centralne Srbije za analizirani period.

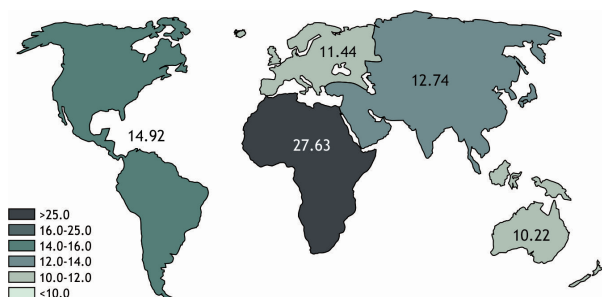
REZULTATI

STANJE U SVETU [2-13]

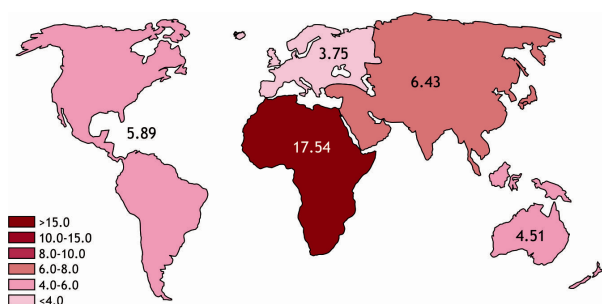
Prema podacima Globocan-a za 2012. g., karcinom grlića materice je četvrti po učestalosti maligni tumor u svetu kod žena (iza karcinoma dojke, kolorektuma i

pluća). Broj novoobolelih slučajeva za 2012. g. je 527624 (standardizovana stopa incidencije je 14,0 na 100000 žena) i čini oko 8% svih slučajeva raka u žena. U pogledu mortaliteta, smrtnost od karcinoma grlića je takođe velika, nalazi se na četvrtom mestu (iza karcinoma dojke, kolorektuma i pluća). Za dotičnu godinu iznosi 265653 (standardizovana stopa mortaliteta je 6,8 na 100000 žena). Od karcinoma grlića materice na svaka 2 minuta u svetu umre jedna žena (720 dnevno).[2]

Što se tiče kontinenata, karcinom grlića materice, najučestaliji je u Africi (incidencija: 27,63 na 100000 žena), zatim slede Amerika (14,92), Azija (12,74), Evropa (11,44) i Okeanija (10,22). Vidi sliku br. 1. Smrtnost je takođe najveća u Africi (17,54 na 100000 žena), slede Azija (6,64), Amerika (5,89), Okeanija (4,51) i na kraju Evropa (3,75). Vidi sliku br. 2.



Slika 1. Standardizovana stopa incidencije od karcinoma grlića materice u Svetu za 2012. g. (Pripremljeno prema referencama: [2-13])



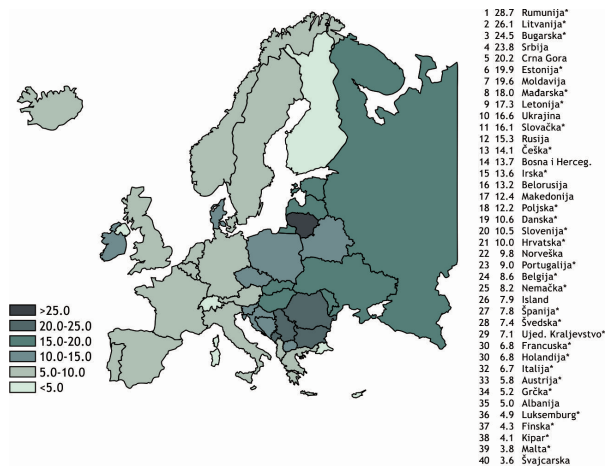
Slika 2. Standardizovana stopa mortaliteta od karcinoma grlića materice u Svetu za 2012. g. (Pripremljeno prema referencama: [2-13])

STANJE U EVROPI

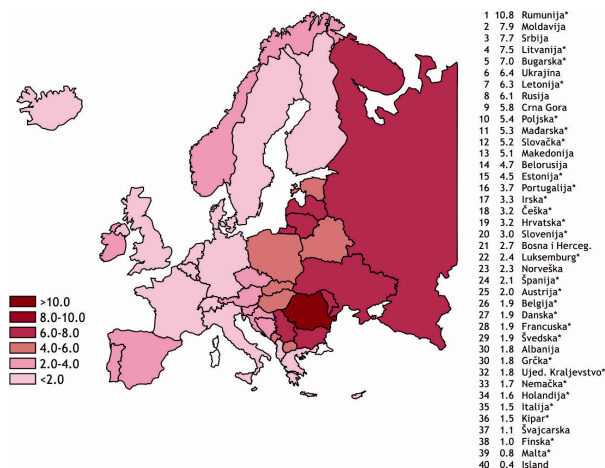
Ukupan broj novoobolelih žena od karcinoma grlića materice u Evropi za 2012. g. je 58348 (standardizovana stopa incidencije: 11,44 na 100000 žena). U pogledu oboljevanja, karcinom grlića materice u Evropi je peti po redu, iza karcinoma dojke (70,09), kolorektuma (23,64), pluća (16,47), tela materice (14,28). Ukupan broj umrlih žena od karcinoma grlića materice za dotičnu godinu je 24378 (standardizovana stopa incidencije: 3,75 na 100000 žena), i nalazi se na sedmom mestu, iza umrlih žena od karcinoma dojke (15,93), pluća (12,74), kolorektuma (9,65), ovarijskog (5,40), pankreasa (5,32) i želuca (4,40).

Zemlje članice EU beleže prosečnu incidenciju 11,4 na 100000 žena, a mortalitet 3,4, a zemlje koje nisu članice EU imaju prosečnu incidencija je 13,4, a mortalitet 4,3.

Vodeće mesto u oboljevanju od karcinoma grlića materice zauzima Rumunija (incidencija: 28,7). Srbija zauzima četvrto mesto u Evropi (iza Rumunije, Litvanije i Bugarske) sa stopom incidencije 23,8 (slika 3), što je dvostruko više od proseka u Evropi. U 2012.g zabeležen je 1501 slučaj. Po smrtnosti od karcinoma grlića materice vodeće mesto u Evropi takođe zauzima Rumunija sa stopom mortaliteta od 10,8. Srbija zauzima treće mesto (iza Rumunije i Moldavije) sa stopom mortaliteta 7,7 (slika 4). Broj umrlih žena od karcinoma grlića materice je 609. Pozicija Srbije u Svetu u pogledu oboljevanja je 62 (od 182. zemlje), dok je 84. u pogledu mortaliteta, što nas svrstava u gornju polovinu liste svih zemalja u svetu.



Slika 3. Standardizovana stopa incidencije od karcinoma grlića materice u državama Evrope za 2012. g. (* - članica EU) (Pripremljeno prema referencama: [2-13])



Slika 4. Standardizovana stopa mortaliteta od karcinoma grlića materice u državama Evrope za 2012. g. (* - članica EU) (Pripremljeno prema referencama: [2-13])

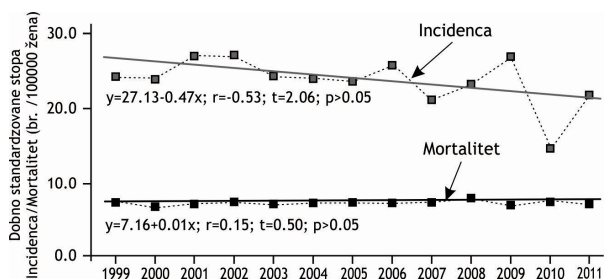
STANJE U SRBIJI [2, 14-26]

U Srbiji, karcinom grlića materice (sa standardizovanom incidencijom od 23,8 na 100000 žena) je maligni tumor koji se po učestalosti nalazi na trećem mestu iza karcinoma dojke (incidencija 69,0 na 100000 žena) i karcinoma pluća (incidencija 23,9). U pogledu mor-

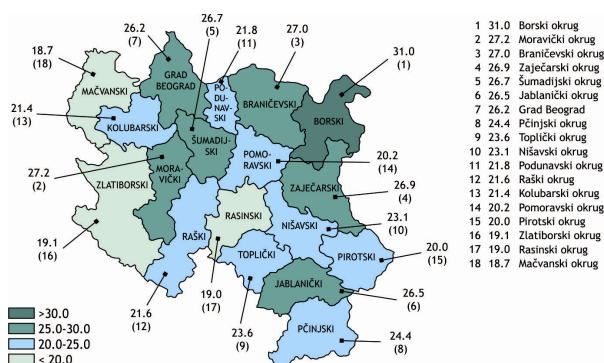
taliteta (sa standardizovanom stopom od 7,7 na 100000 žena) zauzima četvrto mesto, iza malignih tumora dojke (22,0), zatim malignih tumora pluća (19,4) i kolorektuma (11,5). Vidi tabelu 1.

Prema podacima Registara za rak za centralnu Srbiju [14-26], prosečna standardizovana stopa incidencije od 23,9/100000 žena i mortaliteta od 7,2/100000 za period 1999-2011. godine ukazuju na nepovoljnu epidemiološku situaciju ovog malignoma u centralnoj Srbiji. Mada se analizom pomenutog vremenskog intervala registruje blagi pad trenda obolevanja u centralnoj Srbiji ($y = 27,13 - 0,47x$; $r = -0,53$; $t = 2,06$; $p > 0,05$), jedan slučaj karcinoma grlića materice na 100000 žena manje za sledeće dve godine). Naprotiv, za isti analizirani period, beleži se porast umiranja ($y = 7,16 + 0,01x$; $p > 0,05$). Vidi grafikon 1.

Grafikon 1. Trend incidencije i mortaliteta od karcinoma grlića materice na 100000 žena u centralnoj Srbiji za period 1999-2011. g. (Pripremljeno prema referencama: [14-26])



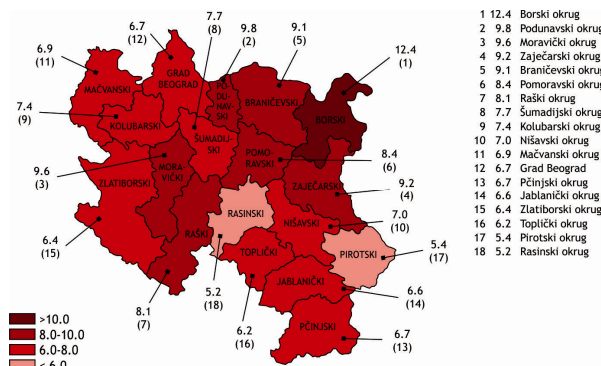
U centralnoj Srbiji (17 okruga + Grad Beograd), najviše stope obolevanja i mortaliteta žena od karcinoma grlića materice, za analizirani period 1999-2011 g., zabeležene su u Borskom okrugu (prosečna stopa incidencije: 31,0/100000 žena; prosečna stopa mortaliteta: 12,4/100000 žena). Najniža prosečna stopa incidencije zabeležena je u Mačvanskom okrugu (18,7/100000 žena), a najniža stopa mortaliteta u Rasinskom okrugu (5,2/100000 žena). (13-25) Vidi sliku 5 i 6.



Slika 5. Prosečna stopa incidencije od karcinoma grlića materice na 100000 žena prema okruzima centralne Srbije - 1999-2011 (u zagradi je podatak o rangi (1-18)) (Pripremljeno prema referencama: [14-26])

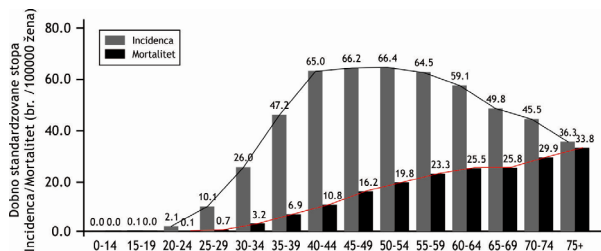
Karcinom grlića materice je najzastupljeniji u životnom dobu od 40-60 godine (iznad 60/100000 žena). Nakon 60. god. postoji blagi pad obolevanja, koji se ne spušta na vrednost 36/100000 žena. Do dvadesete godine života karcinom grlića materice je retka pojava (ispod 2/100000), dok se od 20-40 godine života broj obolelih

žena rapidno povećava na 65/100000. Vidi grafikon 2. Stopa mortaliteta je u visokoj korelaciji sa životnim dobom. Stopa porasta mortaliteta proporcionalna je životnom dobu žene. Najveći mortalitet postoji kod žena najstarijeg životnog doba, koji je skoro ravan stopi incidencije (33,8/100000 žena).



Slika 6. Prosečna stopa mortaliteta od karcinoma grlića materice na 100000 žena prema okruzima centralne Srbije - 1999-2011 (u zagradi je podatak o rangi (1-18)) (Pripremljeno prema referencama: [14-26])

Grafikon 2. Prosečna stopa incidencije i mortaliteta od karcinoma grlića materice na 100000 žena u centralnoj Srbiji, prema dobnim grupama za period 1999-2011. g. (Pripremljeno prema referencama: [14-26])



DISKUSIJA

Prema podacima WHO, za 2012. god. na nivou svet-ske populacije, procenjuje se da je prosečna godišnja standardizovana stopa obolevanja od karcinoma grlića materice iznosila oko 14,0 na 100000 žena, dok je stopa mortaliteta 6,8 na 100000 žena. U topografskoj analizi učestalosti karcinoma grlića materice afrički kontinent prednjači. U Africi stopa obolevanja je dvostruko veća, dok je stopa smrtnosti čak skoro trostruko veća u odnosu na svetski prosek (slika 1 i 2). Uzimajući u obzir sve države sveta, stopa obolevanja manifestuje se u ogromnom rasponu od 75,9/100000 žena u afričkoj državi Malavi, sledeća država je Mozambik 65,0 pa sve do 2,0 Palestina, slede Egipt 2,3, Jordan 2,4, Sirija 2,6. Republika Srbija je u dotičnoj godini zauzimala 62 mesto (od 182 zemlje), i nalazila se u gornjoj polovini liste obolevanja od karcinoma grlića materice. U pogledu mortaliteta raspon je takođe veliki. Vodeće mesto po smrtnosti takođe pripada državi Malavi (49,9/100000) i Mozambiku (49,2). Najmanju smrtnost ima Island (0,4/100000), slede Malta sa 0,8, Palestina 0,9. Pozicija Srbije je 84.

Tabela 1. Karcinom grlića materice u odnosu na druge lokalizacije. Stanje u Srbiji, 2012 g. (Pripremljeno prema referencama: [2-13])

Primarna lokalizacija (MKB-10)	Incidencija					Mortalitet				
	Muškarci		Žene		R#	Muškarci		Žene		R#
	Ukup.	ASR*	Ukup.	ASR		Ukup.	ASR	Ukup.	ASR	
C00-97/C44: Svi karcinomi**	22393	299,2	19828	247,6	-	14974	186,7	10837	115,2	-
C00-08: Usne, usna duplja	603	8,4	238	2,6	17	254	3,3	79	0,7	18
C11: Nazofarinks	74	1,2	26	0,3	22	29	0,4	11	0,1	24
C09-10, C12-14: Farinks i dr,	301	4,3	69	0,9	24	254	3,6	45	0,5	20
C15: Jednjak	300	4,1	80	0,9	22	290	3,9	71	0,7	18
C16: Želudac	929	11,9	533	5,7	10	769	9,5	433	4,3	8
C18-21: Kolon i rektum	3370	43,4	2143	23,3	4	1922	22,8	1213	11,5	3
C22: Jetra	522	6,6	277	2,7	16	541	6,7	311	3,0	10
C23-24: Žučna kesa	154	1,9	255	2,6	17	135	1,6	214	2,1	13
C25: Pankreas	669	8,5	585	5,9	8	695	8,6	632	6,1	6
C32: Larinks	736	10,2	87	1,0	21	410	5,4	47	0,5	20
C33-34: Pluća	5278	70,3	1985	23,9	2	4751	61,8	1692	19,4	2
C43: Melanomi kože	588	8,5	428	5,9	8	215	2,9	129	1,5	15
C46: Kapošijev sarkom	5	0,1	2	0,0	25	0	0,0	3	0,0	25
C50: Dojka	-	-	5422	69,0	1	-	-	2039	22,0	1
C53: Grlić materice	-	-	1501	23,8	3	-	-	609	7,7	4
C54: Telo materice	-	-	1444	17,9	5	-	-	303	3,0	10
C56: Ovarijum	-	-	935	12,8	6	-	-	530	6,2	5
C61: Prostata	3136	36,6	-	-	-	1375	13,4	-	-	-
C62: Testis	285	5,5	-	-	-	39	0,7	-	-	-
C64-66: Bubrež	725	10,3	402	4,7	14	332	4,2	179	1,7	14
C67: Mokraćna bešika	1371	17,2	468	4,9	13	510	5,5	175	1,4	16
C70-72: Mozak, nervni sistem	679	10,8	586	7,9	7	495	7,2	421	5,0	7
C73: Štitasta žlezda	70	1,0	218	3,4	15	24	0,3	47	0,5	20
C81: Hoćkinov limfom	142	2,4	129	2,3	19	46	0,7	35	0,5	20
C82-85, C96: Non-Hoćkin limf.	476	7,3	421	5,4	12	252	3,5	206	2,3	12
C88, C90: Multipli mijelom	163	2,1	129	1,5	20	134	1,7	107	1,1	17
C91-95: Leukemije	564	8,6	404	5,7	10	436	5,8	312	3,5	9

* ASR - Age-Standardised Rates (Dobno Standardizovana Stopa incidencije/mortaliteta na 100000 žena)

** isključujući ne-melanomske maligne tumore kože

R - rang u odnosu na maligne tumore kod žena

Ako se analizira odnos umrlih i obolelih, u mnogim zemljama zapažaju se ekstremne konvergentne i divergentne vrednosti. Tako na primer, u velikom broju afričkih zemalja: Sijera Leone, Demokratska Republika Kongo i Niger smrtnost obolelih od karcinom grlića je veća od 80%. Postoje i države gde je smrtnost manja od 20%, Island 5,1%, Danska 17,9%, Bosna i Hercegovina 17,9%, Nemačka 19,7%. Za Srbiju ta vrednost iznosi 32,4%.

U Evropi, Republika Srbija sa indidencijom od 23,8/100000 se nalazi na četvrtom mestu u pogledu oboljevanja, iza Rumunije (28,7), Litvanije (26,1) i Bugarske (24,5), dok je sa stopom smrtnosti od 7,7/100000 žena na nezavidnom trećem mestu, odmah iza Rumunije (10,8) i Moldavije (7,9). (Slika 3 i 4)

U centralnoj Srbiji, analizirani period 1999-2011 godine pokazuje neujednačene vrednosti stope oboljevanja. Najviša vrednost incidencije zabeležena je u 2002. godini (27,2/100000 žena), dok je u 2010. godini bila skoro dvostruko manja (14,1/100000 žena) (Grafikon 1). Inače, prosečna vrednost incidencije je 23,9±3,44; (koeficijent varijacije 14,4%). Trend kao statistički pokazatelj ukazuje na blagi pad oboljevanja od karcinoma grlića materice ($y=27,13-0,47x$), što je otprilike jedan slučaj na 100000 žena manje za sledeće dve godine. Odstupanja u mortalitetu su mnogo manja od 6,8-8,0/100000, srednja vrednost 7,2±0,33; (koeficijent varijacije 4,6%). Vrednost trenda ($y=7,16+0,01x$) ukazuje

da se smrtnost ne smanjuje, naprotiv u blagom je porastu.

Najviša uzrasno specifična stopa incidencije registruje se u životnoj dobi 40-59 godine. U ovom životnom dobu uočava se plato (grafikon 2). Od 20-39 godine incidencija strmo raste, a nakon 60 godine, blago opada.

U odnosu na druge malignome na globalnom nivou, u svetskoj populaciji kod žena, karcinom grlića materice je u četvrti po učestalosti (iza karcinoma dojke, kolorektuma i pluća). Na evropskom nivou je peti po učestalosti, iza karcinoma dojke (70,09/100000), kolorektuma (23,64), pluća (16,47), tela materice (14,28). Na nivou Republike Srbije je treći po učestalosti, iza karcinoma dojke (69,0/100000 žena) i karcinoma pluća (23,9).

U pogledu mortaliteta, u svetu je učestalost smrtnosti od karcinoma grlića takođe na četvrtom mestu (iza karcinoma dojke, kolorektuma i pluća). U Evropi je učestalost umiranja na sedmom mestu, iza umrlih žena od karcinoma dojke (15,93/100000), pluća (12,74), kolorektuma (9,65), ovarijuma (5,40), pankreasa (5,32) i želuca (4,40). U Republici Srbiji smrtnost je na četvrtom mestu iza malignih tumora dojke (22,0/100000), zatim malignih tumora pluća (19,4) i kolorektuma (11,5) (tabela 1).

Navedeni podaci govore da je situacija u našoj zemlji još uvek dramatična u odnosu na pojedine zemlje kako u Evropi tako i u svetu zbog toga što se još uvek nedovoljno pridaje važnost preventivnim pregledima.

ZAKLJUČAK

Visoke vrednosti standardizovanih stopa incidencije i mortaliteta u Republici Srbiji u odnosu na iste u Svetu i Evropi ukazuju na nepovoljnu epidemiološku situaciju karcinoma grlića materice. Koordinacija i organizovano sprovođenje skrining programa u našoj zemlji doprinosi otkrivanju karcinoma grlića materice u ranim stadijumima bolesti kada su izgledi za njegovo izlječenje veliki.

LITERATURA

1. Vukićević D. Patologija grlića materice. Papir centar - Randelović Niš, Kosovska Mitrovica, 2014.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F (2013). GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidencije and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from <http://globocan.iarc.fr>.
3. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J (2013). Globalestimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*, 132(5):1133-1145.
4. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidencije and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
5. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener H, Herbert A, von Karsa L (2010). "European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second Edition-Summary Document". *Annals of Oncology* 21 (3): 448-458.
6. Ferlay J, Bray R, Pisani P, Parkin DM. Globocan 2000: Cancer incidencije, mortality and prevalence worldwide, version 1.0. IARC Cancer Base, No. 5. Lyon: IARC Press; 2001. Available at: <http://www-dep.iarc.fr/dataava/dataicon.htm>.
7. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM, eds. Globocan 2002. Cancer Incidencije, Mortality and Prevalence Worldwide (IARC Cancer Bases No. 5. version 2.0), Lyon, IARC Press, 2004).
8. Curado MP, Edwards B, Shin HR, et al. Cancer Incidencije in Five Continents, Vol. IX IARC Scientific Publications No. 160, Lyon: IARC; 2007.
9. Arbyn M, Castellsague X, de Sanjose S, Bruni L, Saraiya M, Bray F, Ferlay J. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Annals of Oncology* 2011; 22: 2675-2686.
10. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research and Department of Chronic Diseases and Health Promotion. Comprehensive cervical cancer control: A guide to essential practice, WHO publications, 2006
11. Yang, BH., et al., Cervical cancer as a priority for prevention in different world regions: an evaluation using years of life lost. *Int J Cancer*, 2004. 109(3): p. 418-24.
12. IARC World Cancer Report 2008 IARC 2008
13. <http://globocan.iarc.fr/ia/Europe/atlas.html>
14. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji 1999. Institut za zaštitu zdravlja Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“; Beograd, 2002.
15. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji 2000. Institut za zaštitu zdravlja Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“; Beograd, 2004.
16. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji 2001. Institut za zaštitu zdravlja Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“; Beograd, 2005.
17. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji 2002. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“; Beograd, 2005.
18. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji 2003. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“; Beograd, 2006.
19. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji 2004. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“; Beograd, 2007.
20. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji 2005. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“; Beograd, 2008.
21. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji 2006. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“; Beograd, 2009.

22. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji 2007. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“; Beograd, 2010.
23. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji 2008. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“; Beograd, 2010.
24. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji 2009. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“; Beograd, 2011.
25. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji 2010. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“; Beograd, 2012.
26. Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji 2011. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“; Beograd, 2013.

ENGLISH

THE DESCRIPTIVE AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CERVICAL CANCER

Vukićević D.¹, Mitić R.², Mijović M.¹, Mitić N.¹, Vitković L.³, Đerković B.¹, Nedeljković V.¹

¹ Institute of pathology, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

² Institute of pharmacology, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

³ Institut of histology, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Cervical cancer has long been a serious public health issue, both locally and worldwide. Efforts to control this disease should encompass prevention, as well as early detection and treatment, but also meticulous record-keeping and follow-up monitoring of affected women. In order to efficiently combat the disease, all of the above conditions must be met simultaneously. The goal of this article is to provide a layout of the fundamental descriptive and epidemiological characteristics of both cervical cancer patients and deaths resulting from the disease in Serbia, Europe and worldwide. We will pay special attention to a detailed epidemiological report on Central Serbia from 1999 to 2011. The article utilizes the approach of descriptive epidemiology to compound the knowledge about the disease, its incidence, and outcomes. The presented data was gathered from Globocan, a cancer surveillance database developed by the WHO, as well as the Cancer Registry of Central Serbia (for the aforementioned time period). There were 527624 new cases reported globally in 2012, corresponding to a standardized incidence ratio of 14,0 per 100000 women. Mortality-wise, there were 265653 deaths recorded in 2012, yielding a standardized mortality ratio of 6.8 per 100000 women. In other words, on average, every two minutes a woman dies of cervical cancer, totalling 720 cervical cancer mortalities per day. In Europe, there have been 58348 new cases in 2012 (11.44 per 100000 women), with 24378 deaths (3,75 per 100000 women). In Serbia, 1501 new cases were recorded in 2012 (23,8 per 100000 women), with 609 deaths (7,7 per 100000 women). These data make Serbia rank 62nd (out of 182 countries) in terms of incidence, and 84th in terms of mortality of cervical cancer, putting Serbia in the top half of the world on both criteria. According to the data supplied by the Cancer Registry of Central Serbia, the average standardized incidence ratio of 23.9/100000 women and the SMR of 7,2/100000 women in the evaluated time period point to an unfavorable epidemiological situation of this particular malignoma in Central Serbia. And while a deeper analysis of this interval reveals a slight drop in incidence of the disease in Central Serbia ($y = 27,13 - 0,47x$; $p > 0,05$, or roughly one new case fewer per 100000 women over the next two years), an increase in mortality is evident in the same period ($y = 7.16 + 0,01x$; $p > 0,05$).

Keywords: Cervical cancer, Incidence, Mortality

MALIGNI TUMORI VELIKIH PLJUVAČNIH ŽLEZDA MEĐU STANOVNIŠTVOM GRADA BEOGRADA

AUTORI

Videnović G.¹, Živković S.², Krasić D.³, Tabaković S.¹, Matvijenko V.¹, Marjanović D.¹, Lazić V.¹

¹ Medicinski fakultet u Kosovskoj Mitrovici, Univerzitet u Kosovskoj Mitrovici, Kosovska Mitrovica, Srbija

² Registar za rak Srbije, Odeljenje za prevenciju i kontrolu nezaraznih bolesti, Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović - Batut", Beograd, Srbija

³ Institut za histologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica, Srbija

KORESPONDENT

GORAN VIDENOVIĆ

Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

✉ goranvidenovic@gmail.com

SAŽETAK

Maligni tumori pljuvačnih žlezda su retka oboljenja i u najvećem broju se javljaju u velikim pljuvačnim žlezdama. Cilj istraživanja bio je da se analizira trend incidencije malignih tumora velikih pljuvačnih žlezda kod stanovništva grada Beograda. Podaci su dobijeni iz Registra za maligne tumore centralne Srbije. Analizirani su svi slučajevi malignih tumora velikih pljuvačnih žlezda registrovani u Beogradu od 01. januara 1999. godine do 31. decembra 2010. godine. Trend kretanja i godišnji procenat promene incidencije izračunat je regresionom analizom uz pomoć tačaka spajanja (engl. joinpoint regression analysis). U ispitivanom periodu Registru je prijavljeno je 283 pacijenta (168 muškaraca i 115 žena) sa malignim tumorima velikih pljuvačnih žlezda. Standardizovana stopa incidencije svih tumora u ispitivanom periodu, za oba pola, bila je 0,87/100,000 stanovnika, odnosno 1,13 za muškarce i 0,67 za žene. Standardizovana stopa incidence se uvećavala sa godišnjim procentom promene od 6,4% kod oba pola ($p < 0,001$). Rezultati su pokazali konstantno povećanje trenda incidencije malignih tumora velikih pljuvačnih žlezda kod stanovništva grada Beogradu između 1999. i 2010. godine.

Ključne reči: pljuvačne žlezde, tumori, incidencija

UVOD

Maligni tumori pljuvačnih žlezda su retke i verovatno najsloženije neoplazme u ljudskoj populaciji. Za razliku od ostalih malignih tumora glave i vrata, koji su najčešće planocelularni karcinomi [1,2], tumori pljuvačnih žlezda obuhvataju najmanje dvadeset različitih histopatoloških tipova [3]. Nije u potpunosti jasno koji etiološki faktori dovode do nastanka ove grupe tumora. U literaturi se dovode u vezu sa izlaganjem ultravioletnom i jonizujućem zračenju, upotrebom duvana i alkohola ili virusnom infekcijom [4,5,6]. Velike pljuvačne žlezde su parotidna, submandibularna i sublingvalna, a male su prisutne na usnama, gingivi, obrazu, palatumu, jeziku, orofarinksu, zatim u paranazalnim šupljinama i parafaringelanom prostoru. Prema podacima iz literature, najveći broj ovih tumora javlja se u velikim pljuvačnim žlezdama, naročito u parotidnoj, 64-80% svih tumora pljuvačnih žlezda [7,8]. Podaci o zastupljenosti ovih tumora u Srbiji su oskudni, tačnije, prema našem saznanju, ovo je prva studija koja daje trend u incidenciji malignih tumora pljuvačnih žlezda zasnovana na podacima iz populacionog registra za maligne tumore.

CILJ RADA

Cilj ovog istraživanja bio je da se prikaže i analizira promena incidencije malignih tumora velikih pljuvačnih žlezda kod stanovništva grada Beograda u periodu od 1999. do 2010.

MATERIJAL I METODE

Podaci su dobijeni iz Registra za maligne tumore centralne Srbije (Registar). Izvor informacija o obolelima su: institut za onkologiju, onkološki dispanzeri, onkološke klinike, bolničke i vanbolničke zdravstvene ustanove, patohistološke, hematološke i druge laboratorije i fondovi zdravstvenog osiguranja. Izveštavanje o malignim oboljenjima je zakonska obaveza u Srbiji i svi novi slučajevi moraju biti prijavljeni Registru. Iz Registra su, prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti - deseta revizija (MKB-10) [9] i prema Međunarodnoj klasifikaciji onkoloških bolesti - treće izdanje [10], izdvojeni svi slučajevi malignih tumora velikih pljuvačnih žlezda registrovani u Beogradu od 01. januara 1999. godine do 31. decembra 2010. godine. Maligni tumori uključuju: maligne tumore parotidne pljuvačne žlezde (MKB-10: C07), ma-

ligne tumore submandibularne pljuvačne žlezde (MKB-10: C08.0), maligne tumore sublingvalne pljuvačne žlezde (MKB-10: C08.1), maligne tumore koji prelaze granicu pljuvačnih žlezda (MKB-10: C08.8), maligne tumore velikih pljuvačnih žlezda, ostalo (MKB-10: C08.9). Za obuhvatanje svih tumora koristili smo termin Maligni tumori velikih pljuvačnih žlezda (MTVPŽ). Analiza obuhvata samo invazivne maligne tumore koji sadrže "/3" kao poslednji broj u morfološkom kodu.

Standardizovane stope incidencije su određivane metodom direktne standardizacije sa populacijom sveta kao standardnom populacijom i prikazane kao incidencija na 100.000 osoba za godinu dana. Pacijenti su klasifikovani u 5 starosnih grupa: ispod 39, 40-49, 50-59, 60-69 i preko 70 godina starosti. Promene u incidenciji i godišnji procenat promene (eng. annual percentage change - APC) sa odgovarajućim 95% intervalom pouzdanosti (eng. confidence intervals - CI) izračunate su regresionom analizom uz pomoć tačaka spajanja (eng. joinpoint regression analyses). Za regresionu analizu korišćen je softver Joinpoint Regression Program version 4.1.0 (dostupan na <http://surveillance.cancer.gov/joinpoint>). Promene u incidenciji su smatrane za statistički značajne kada je p - vrednost bila ispod 0,05 ($p < 0,05$).

REZULTATI

U ispitivanom periodu Registru je prijavljeno je 283 pacijenta (168 muškaraca i 115 žena) sa MTVPŽ. U istom vremenskom periodu na teritoriji grada Beograda registrovano je 99,668 slučajeva svih tipova karcinoma (MKB - 10: C00 - C96), 50.575 kod muškaraca i 49,093 kod žena. MTVPŽ čine 0,28 % svih malignih tumora registrovanih u populaciji Beograda (0,33 % kod muškaraca i 0,23 % kod žena). Tabela 1 prikazuje distribuciju svih MTVPŽ u zavisnosti od mesta tumora, starosti i pola pacijenata. Muškarci čine 59,4 % ukupnog broja obolelih, a najveći broj malignih tumora potiče iz parotidne pljuvačne žlezde - preko 70 % ukupnog broja malignih tumora. Učestalost MTVPŽ ispod četrdesete godine života bila je oko 5% kod oba pola. Standardizovana stopa incidencije svih MTVPŽ sa odgovarajućim intervalom pouzdanosti prikazana je u Tabeli 2. Standardizovana stopa incidencije svih MTVPŽ tokom celog opservacionog perioda i za oba pola bila je 0,87 (95% CI: 0,77-0,97) na 100,000 osoba, odnosno 1,13 (95% CI: 0,96-1,30) na 100,000 muškaraca i 0,67 (95% CI: 0,55-0,79) na 100,000 žena. Standardizovana stopa incidencije MTVPŽ povećala se tokom dvanaestogodišnjeg perioda ispitivanja od 0,77 za

Tabela 1. Distribucija malignih tumora pljuvačnih žlezdi prema mestu tumora, starosti i pola pacijenta

	Parotidna žlezda (%)	Ostale velike pljuvačne žlezde (%)	Ukupno (%)
Pol			
Muški	123 (60,9)	45 (55,6)	168 (59,4)
Ženski	79 (39,1)	36 (44,4)	115 (40,6)
Starost			
<39	10 (5,0)	4 (4,9)	14 (4,9)
40-49	28 (13,9)	11 (13,6)	39 (13,8)
50-59	41 (20,3)	18 (22,2)	59 (20,8)
60-69	59 (29,2)	27 (33,3)	86 (30,4)
70<	64 (31,7)	21 (25,9)	85 (30,0)
Ukupno	202 (100)	81 (100)	283 (100)

Tabela 2. Standardizovana stopa incidencije (na 100,000 stanovnika) malignih tumora velikih pljuvačnih žlezdi u Beogradu od 1999. do 2010, prema polu pacijenata i godini dijagnoze

Godina dijagnoze	Muškarci		Žene		Oba pola	
	ASR-W	95 % CI	ASR-W	95 % CI	ASR-W	95 % CI
1999	0,77	0,29-1,25	0,47	0,12-0,81	0,61	0,32-0,90
2000	1,04	0,45-1,63	0,55	0,17-0,93	0,77	0,43-1,10
2001	0,84	0,32-1,36	0,32	0,04-0,60	0,55	0,27-0,83
2002	1,07	0,49-1,65	0,67	0,23-1,11	0,84	0,49-1,20
2003	1,05	0,46-1,64	0,69	0,24-1,15	0,84	0,48-1,20
2004	0,93	0,38-1,48	0,43	0,11-0,75	0,67	0,36-0,98
2005	1,15	0,55-1,75	0,68	0,24-1,13	0,88	0,52-1,25
2006	1,42	0,74-2,09	0,74	0,26-1,23	1,04	0,64-1,44
2007	1,26	0,64-1,88	0,73	0,28-1,19	0,95	0,59-1,32
2008	1,18	0,62-1,73	0,73	0,30-1,16	0,92	0,58-1,26
2009	1,42	0,75-2,10	1,12	0,59-1,65	1,25	0,83-1,67
2010	1,59	0,88-2,31	1,02	0,49-1,56	1,28	0,84-1,72
Sve godine	1,13	0,96-1,30	0,67	0,55-0,79	0,87	0,77-0,97

ASR-W, eng. world age standardized rate, preuzeto u značenju „standardizovana stopa incidencije”; CI, eng. confidence interval, preuzeto u značenju „interval pouzdanosti”

Tabela 3. Godišnji procenat promene stope incidencije malignih tumora pljuvačnih žlezda u Beogradu, 1999-2010.

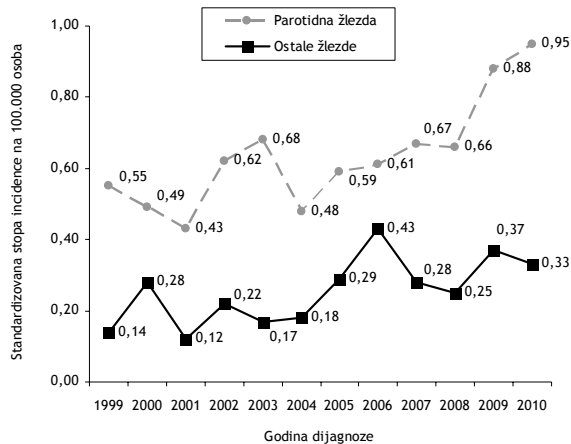
Pol	Trend 1					Trend 2				
	Period	APC	95% CI	P	Period	APC	95% CI	P		
Muškarci	1999-2008	4,9*	1,1	8,8	0,018	2008-2010	10	-26,4	64,6	0,593
Žene	1999-2001	-5,9	-52,3	85,3	0,837	2001-2010	9,7*	3,1	16,7	0,009
Oba pola	1999-2008	5,4*	0,6	10,4	0,032	2008-2010	15	-30,8	91,1	0,537

* Statistički značajna promena; APC, eng. annual percent change, godišnji procenat promene; CI, interval pouzdanosti; P, vrednost statističke značajnosti

muškarce u 1999. godini na 1,59 na 100,000 u 2010. godini i od 0,47 za žene u 1999 na 1,02 u 2010. godini.

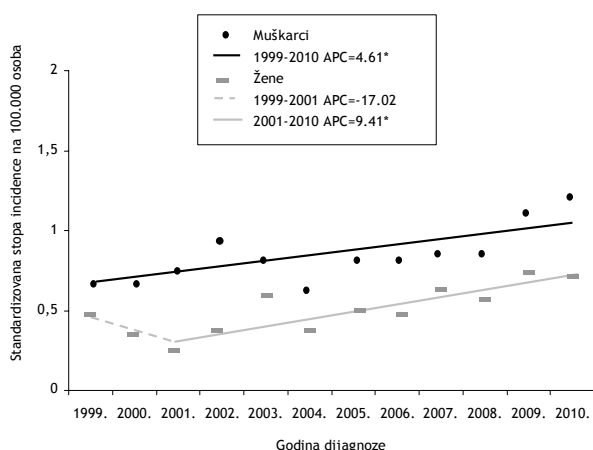
Standardizovana stopa incidencije malignih tumora parotidne pljuvačne žlezde, za oba pola, kretala se od 0,55 (95% CI: 0,27-0,83) u 1999. godini do 0,95 (95% CI: 0,57-1,33) u 2010. godini, a za ostale maligne tumore pljuvačnih žlezda od 0,14 (95% CI: 0,00-0,28) u 1999. do 0,33 (95% CI: 0,11-0,55) u 2010. godini (Grafikon 1).

Grafikon 1. Standardizovana stopa incidencije malignih tumora velikih pljuvačnih žlezda na 100,000 osoba prema mestu tumora i polu pacijenta u periodu ispitivanja, 1999. do 2010.



Jointpoint regresiona analiza pokazala je statistički visoko značajno povećanje trenda u incidenciji MTVPŽ ($p < 0,0001$) u periodu od 1999. do 2010. godine sa APC od 6,4% (95% CI: 3,6-9,2) za oba pola. Statistički značajan porast stope incidencije ($p < 0,05$), kod oba pola zajedno, bio je u periodu od 1999. do 2008. sa APC 5,4%.

Grafikon 2. Joinpoint analiza stanardizovane stope incidencije (standardna populacija sveta) malignih tumora parotidne pljuvačne žlezde u Beogradu, 1999-2010, sa godišnjim procentom promene (eng. Annual Percentage Change - APC)

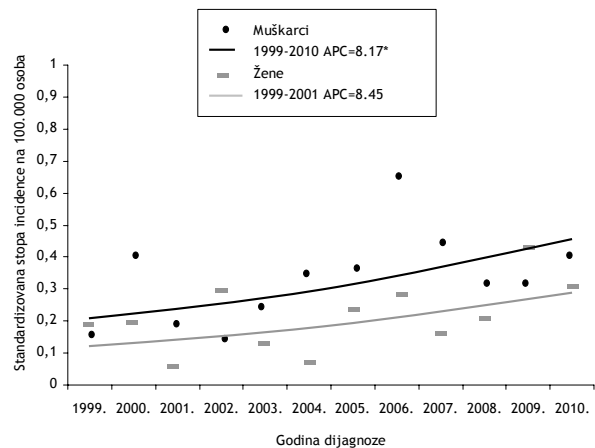


* Statistički značajno povećanje

Detaljan godišnji procenat promene stope incidencije MTVPŽ prikazan je u Tabeli 3. Kada su maligni tumori parotidne pljuvačne žlezde analizirani zasebno ustanovljeno je visoko statistički značajno ($p < 0,001$) povećanje trenda u stopi incidencije u periodu 1999-

2010. godine sa APC od 5,2% (95% CI: 2,3-8,2) kod oba pola zajedno. Porast stope incidencije malignih tumora parotidne pljuvačne žlezde kod žena u periodu 2001-2010. bio je 9,4% (95% CI: 4,5-14,5; $p < 0,01$), a kod muškaraca, tokom celog opservacionog perioda 4,6% (95% CI: 1,8-7,5; $p < 0,001$) (Grafikon 2). Statistički značajno povećanje trenda u incidenciji ostalih malignih tumora velikih pljuvačnih žlezda (submandibularnih i sublingvalnih pljuvačnih žlezda) ustanovljeno je kod muškaraca (APC 8,2%; 95% CI: 0,6-16,3; $p < 0,01$), ali ne i kod žena ($p=0,11$) (Grafikon 3).

Grafikon 3. Joinpoint analiza stanardizovane stope incidencije (standardna populacija sveta) ostalih malignih tumora velikih pljuvačnih žlezda u Beogradu, 1999-2010, sa godišnjim procentom promene (eng. Annual Percentage Change - APC)



DISKUSIJA

Epidemiološki podaci o tumorima pljuvačnih žlezda u literaturi oskudni su u poređenju sa podacima o ostalim tumorima maksilofacijalne regije. Pored nedostatka epidemioloških podataka, potencijalni problemi u upoređivanju rezultata različitih studija o MTVPŽ su: često prikazivanje malignih zajedno sa benignim tumorima [11, 12, 13], uključivanje malignih tumora malih pljuvačnih žlezda [14, 15] i objavljivanje studija zasnovanih samo na kliničkim istraživanjima [16, 17].

Maligni tumori MTVPŽ su retka oboljenja, naše istraživanje pokazuje da čine oko 0,3% svih malignih tumora u populaciji Beograda. Da su ovi tumori retki može se uočiti i u radovima iz drugih zemalja. Prema podacima iz literature, tumori pljuvačnih žlezda (benigni i maligni) čine od 2 do 5% svih registrovanih tumora glave i vrata [8] odnosno do 11% svih oro-faringealnih malignih tumora u SAD-u [5]. U našoj studiji polna distribucija pacijenata sa MTVPŽ je pokazala blagu dominaciju javljanja tumora kod muškog pola u odnosu na ženski i to naročito u 6. i 7. dekadi života. Data opsevacija ukazuje na činjenicu da se starosno doba može smatrati jednim od faktora rizika za razvoj ove vrste malignih tumora. Ujednačena distribucija medju polovima [18] ili neznatna dominacija kod muškog pola u odnosu na ženski [19, 20] se može uočiti i u drugim radovima. Učestalost MTVPŽ u odnosu na starost ispitanika je takodje u saglasnosti sa drugim studijama [19, 21, 22], mada neke studije pokazuju veću učestalost kod žena u odnosu na muškarce u životnom dobu pre 50 godine [5]. U velikoj studiji Bello-a

i saradnika, u koju je uključeno 2218 slučajeva epitelnih tumora pljuvačnih žlezda u Finskoj i Izraelu, najveća incidencija je bila u sedmoj i osmoj deceniji života [23]. Najverovatniji razlog za pojavu ovih tumora u kasnijem životnom dobu je produženo izlaganje faktorima rizika, posebno u zanimanjima pretežno karakterističnim za muški pol. Radno okruženje u drvnjoj industriji i industriji prerade guma kao i prisustvo silikonske prašine dovodi se u vezu sa nastankom malignih tumora pljuvačnih žlezda [5]. Postoje indicije da izlaganje ultraljubičastoj [24] ili jonizujućoj radijaciji [25, 26] može povećati rizik od nastanka karcinoma pljuvačnih žlezdi. Kumulativno izlaganje opisanim faktorima može objasniti učestalost ovih karcinoma u kasnijem životnom dobu.

Standardizovana stopa incidencije svih MTVPŽ u našem istraživanju, tokom celog ispitivanog perioda i za oba pola, bila je 0,87; odnosno 1,13 kod muškaraca i 0,67 kod žena. Studije iz drugih zemalja prikazuju godišnju standardizovanu incidenciju svih salivarnih tumora od 0,4 [27] i 0,7 [28] u Africi do 13,5 kod Eskima u Kanadi [29]. Naši podaci su u saglasnosti sa podacima iz Nottinghama, istočna Engleska, gde je prikazana incidenca MTVPŽ između 0,82 i 1,38 na 100,000 stanovnika u periodu od 1988-2007 [13]. Slična vrednost standardizovane incidencije, tokom sedmogodišnje opservacije (2000-2005.) objavljena je u Danskoj od strane Bjornadala i saradnika [18]. Standardizovana stopa incidencije MTVPŽ u severnoj Evropi (Nordijske zemlje), tokom perioda 1970-2009. bila je 1,1/100,000 stanovnika kod muškaraca i 0,9 kod žena [8].

Jointpoint regresiona analiza je pokazala statistički značajno povećanje trenda u incidenciji ovih tumora u našoj studiji kod oba pola. Kada su maligni tumori parotidne pljuvačne žlezde analizirani posebno, ustanovljeno je vrlo visoko statistički značajno povećanje trenda u stopi incidencije u periodu 1999-2010. godine. Radovi iz drugih zemalja takođe upućuju na povećanje trenda u incidenciji malignih tumora pljuvačnih žlezda, a stope porasta variraju u zavisnosti od populacijskih studija i geografskih lokacija. U San Francisco-u, Sjedinjene Američke Države, prikazan je značajan porast pojave ovih tumora od 1985. godine, posebno u populaciji starijoj od 75 godina [30]. U istočnom delu Midlanda, Velika Britanija, standardizovana stopa incidencije malignih tumora pljuvačnih žlezda je povećana od 1,1/100,000 osoba u 1997. godini na 1,3 u 2006. godini [31]. Povećanje incidencije MTVPŽ, a posebno malignih tumora parotidne žlezde, moglo bi se dovesti u vezu sa povećanjem upotrebe mobilnih telefona i interfona poslednjih godina, pogotovo u urbanoj sredini poput Beo-

grada. Skorašnja studija Czerninskog i saradnika pokazuje četverostruko povećanje učestalosti malignih tumora parotidne pljuvačne žlezde između 1970. i 2006. godine i ovo povećanje se dovodi u vezu sa povećanim korišćenjem mobilnih telefona tokom perioda ispitivanja [32]. Slične studije takođe upućuju na vezu između povećanog rizika za nastanak tumora parotidne žlezde na strani gde se obično koristi mobilni telefon [33, 34, 35]. Smatra se da izloženost radio talasima pre inhibira imuni sistem nego što inicira maligni proces [36]. Medjutim, uticaj upotrebe mobilnih telefona na razvoj MTVPŽ je i dalje kontradiktorna jer pojedini autori tvrde da je nemoguće sa sigurnošću utvrditi da korišćenje mobilnih telefona povećavaju rizik za nastanak ovih tumora [37].

Prednost ovog istraživanja je što predstavlja, prema našem saznanju, prvu studiju koja analizira trend malignih tumora pljuvačnih žlezda u populaciji većoj od milion i petsto hiljada stanovnika glavnog grada Republike Srbije u periodu od 12 godina. Limitaciju ove studije predstavlja mogući uticaj nekompletnosti registracije, pogotovo u prvim godinama studijskog perioda, ali mi verujemo da je takav uticaj zanemarljiv.

ZAKLJUČAK

Maligni tumori velikih pljuvačnih žlezda su retka oboljenja, nešto češće zastupljena kod muškaraca, naročito u 6. i 7. deceniji života. Rezultati su pokazali da se starije starosno doba može smatrati faktorom rizika za nastanak ove vrste malignih tumora. Statistički značajno povećanje trenda u incidenciji ovih tumora je bilo prisutno kod oba pola. Maligni tumori parotidne pljuvačne žlezde su najčešći tumori u našem istraživanju.

LITERATURA

1. Lambert R, Sauvaget C, de Camargo Cancela Marianna, Sankaranarayanan R. Epidemiology of cancer from the oral cavity and oropharynx. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2011; 23(8):633-641.
2. Pytynia KB, Dahlstrom KR, Sturgis EM. Epidemiology of HPV-associated oropharyngeal cancer. *Oral Oncology* 2014; 50(5):380-386.
3. Seifert G, Sobin LH. The world health organization's histological classification of salivary gland tumors. A commentary on the second edition. *Cancer* 1992; 70(2): 379-385.
4. Boukheris H, Stovall M, Gilbert E, Stratton KL, Smith SA, Weathers R et al. Risk of Salivary Gland Cancer After Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2013; 85(3):776-783.

5. Boukheris H, Curtis RE, Land CE, Dores GM. Incidence of Carcinoma of the Major Salivary Glands According to the WHO Classification, 1992 to 2006: A Population-Based Study in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(11):2899-2906.
6. Guzzoa M, Locatia L, Prottb F, Gattaa G, McGurkc M, Licitra L. Major and minor salivary gland tumors. *Critical Reviews in Oncology Hematology* 2010; 74(2):134-148.
7. Lima S, Soares A, de Amorim R, de Almeida Freitas R. Epidemiologic profile of salivary gland neoplasms: analysis of 245 cases. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2005; 71(3):335-40.
8. Shu X, Ahlbom A, Feychting Maria. Incidence Trends of Malignant Parotid Gland Tumors in Swedish and Nordic Adults 1970 to 2009. *Epidemiology* 2012; 23(5):766-767.
9. World Health Organization. International statistical classification of diseases, 10th revision (ICD-10). Geneva: World Health Organization; 2008.
10. World Health Organization. International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition (ICD-O-3). Geneva; 2000.
11. Fonseca FP, de Vasconcelos CM, de Almeida OP, Rangel AL, Takizawa C, Bueno AG et al. Clinicopathologic analysis of 493 cases of salivary gland tumors in a Southern Brazilian population. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 2012; 114(2):230-9.
12. Long-Jiang L, Yi L, Yu-ming W, Hua L, Hong-wei Z. Clinical analysis of salivary gland tumor cases in West China in past 50 years. *Oral Oncology* 2008; 44:187-192.
13. Bradley PJ, McGurk M. Incidence of salivary gland neoplasms in a defined UK population. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2013; 51:399-403.
14. Tian Z, Li L, Wang L, Hu Y, Li J. Salivary gland neoplasms in oral and maxillofacial regions: a 23-year retrospective study of 6982 cases in an eastern Chinese population. *Int. J. Oral Maxillofac Surg* 2010; 39:235-242.
15. Jaafari-Ashkavandi Z, Ashraf MJ, Moshaverinia M. Salivary Gland Tumors: A Clinicopathologic Study of 366 Cases in Southern Iran. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2013; 14(1):27-30.
16. Lukšić I, Virag M, Manojlović S, Macan D. Salivary gland tumours: 25 years of experience from a single institution in Croatia. *J Craniomaxillofac Surg* 2012; 40(3):75-81.
17. Jones AV, Craig GT, Speight PM, Franklin CD. The range and demographics of salivary gland tumours diagnosed in a UK population. *Oral Oncol* 2008; 44:407-17.
18. Bjorndal K, Krogdahl A, Therkildsen MH, Overgaard J, Johansen J, Kristensen CA et al. Salivary gland carcinoma in Denmark 1990-2005: a national study of incidence, site and histology. Results of the Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA). *Oral Oncol* 2011; 47(7):677-82.
19. Luukkaa H, Klemi P, Leivo I, et al. Salivary gland cancer in Finland 1991-96: an evaluation of 237 cases. *Acta Otolaryngol* 2005; 125(2):207-14.
20. Guntinas-Lichius O, Wendt T, Buentzel J, et al. Head and neck cancer in Germany: a site-specific analysis of survival of the Thuringian cancer registration database. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136(1):55-63.
21. Terhaard CH, Lubsen H, Van dT I, et al. Salivary gland carcinoma: independent prognostic factors for locoregional control, distant metastases, and overall survival: results of the Dutch head and neck oncology cooperative group. *Head Neck* 2004; 26(8):681-92.
22. Ito FA, Ito K, Vargas PA, de Almeida OP, Lopes MA. Salivary gland tumors in a Brazilian population: a retrospective study of 496 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005; 34(5):533-6.
23. Bello IO, Salo T, Dayan D, Tervahauta E, Almangoush A, Schnaiderman-Shapiro A. Epithelial salivary gland tumors in two distant geographical locations, Finland (Helsinki and Oulu) and Israel (Tel Aviv): a 10-year retrospective comparative study of 2,218 cases. *Head Neck Pathol* 2012; 6(2):224-31.
24. Spitz MR, Sider JG, Newell GR, Batsakis JG. Incidence of salivary gland cancer in the United States relative to ultraviolet radiation exposure. *Head Neck Surg.* 1988; 10:205-308.
25. Horn-Ross PL, Ljung BM, Morrow M. Environmental factors and the risk of salivary gland cancer. *Epidemiology.* 1997;8:414-419.
26. Land CE, Saku T, Hayashi Y, Takahara O, Matsuura H, Tokuoka S et al. Incidence of salivary gland tumors among atomic bomb survivors, 1950-1987. Evaluation of radiation-related risk. *Radiat Res* 1996; 146:28-36.
27. Thomas KM, Hutt MS, Borgstein J. Salivary gland tumors in Malawi. *Cancer* 1980; 46:2328-34.
28. Davies JN, Burkitt DP, Dodge OG. Salivary-gland tumors in Uganda. *Cancer* 1964; 17:1310-22.
29. Wallace AC, McDougall JT, Hildes JA, Lederman JM. Salivary gland tumors in Canadian Eskimos. *Cancer* 1963; 16:1338-53.
30. Horne-Ross PL, West DW, Brown SR. Recent trends in the incidence of salivary gland cancer. *Int J Epidemiol* 1991; 20:628-33.
31. Rippin JW, Potts AJ. Intra-oral salivary gland tumours in the West Midlands. *Br Dent J* 1992; 173:17-9.
32. Czerninski R, Zini A, Sgan-Cohen HD. Risk of parotid malignant tumors in Israel (1970- 2006). *Epidemiology* 2011; 22:130-131.
33. Lonn S, Ahlbom A, Christensen HC, Schüz J, Edström S, Henriksson G et al. Mobile phone use and risk of parotid gland tumor. *Am J Epidemiol.* 2006; 164:637-643.
34. Sadetzki S, Chetrit A, Jarus-Hakak A, Cardis E, Deutch Y, Duvdevani S et al. Cellular phone use and risk of benign and malignant parotid gland tumors - a nationwide case-control study. *Am J Epidemiol* 2008; 167:457-467.

35. Cardis E, Richardson L, Deltour I, Armstrong B, Feychting M, Johansen C et al. The Interphone study: design, epidemiological methods, and description of the study population. *Eur J Epidemiol* 2007; 22:647-64.
36. de Vocht F, Burstyn I, Cherrie JW. Time trends (1998-2007) in brain cancer incidence rates in relation to mobile phone use in England. *Bioelectromagnetics* 2011; 32(5):334-339.
37. Hardell L, Hallquist A, Hansson M, Carlberg M, Gertzen H, Schildt E et al. No association between the use of cellular or cordless telephones and salivary gland tumours. *Occup Environ Med.* 2004; 61:675-679.

ENGLISH

MALIGNANT TUMORS OF THE MAJOR SALIVARY GLANDS AMONG THE POPULATION OF THE CITY OF BELGRADE

Videnović G.¹, Živković S.², Krsić D.³, Tabaković S.¹, Matvijenko V.¹, Marjanović D.¹, Lazić V.¹

¹ Medical faculty University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

² Cancer Registry of Serbia, Institute of Public Health of Serbia "Dr Milan Jovanovic - Batut", Belgrade, Serbia

³ Institute of Histology, Medical Faculty of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

SUMMARY

Malignant tumors of the salivary glands are rare malignancies and most of them affect major salivary glands. The aim of this study was to analyze trends in age-standardized incidence rates of major salivary glands tumors among the Belgrade population. Data were obtained from The Serbian Cancer Registry. We analyzed all cases of malignant tumors of major salivary glands registered in Belgrade from January 1st 1999 to December 31st 2010. Joinpoint regression analysis was used to define trends and annual percentage change (APC). A total number of 283 (168 in men and 115 in women) major salivary glands tumors were reported to The Registry during the study period. Age-standardized incidence rate (ASR) for entire period and for both sex was 0.87/100.000 person, 1.13 for men and 0.67 for women. ASR increased with APC of 6.4% in both sexes ($p < 0.001$). Results showed a constant significantly increasing trend of incidence for major salivary glands malignant tumors in the population of the city Belgrade between 1999 and 2010.

Keywords: salivary glands, tumor, the incidence

MORFOLOŠKO-KLINIČKE KARAKTERISTIKE KARCINOMA KOŽE GLAVE EPIDERMALNOG POREKLA

AUTORI

Mijović M.¹, Mitić N.¹, Đerković B.¹, Filipović M.², Savić S.³, Leštarević S.³, Ilić A.⁴

¹ Institut za patologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica, Srbija

² Klinika za hirurgiju, KBC Priština, Gračanica, Srbija

³ Institut za histologiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica, Srbija

⁴ Katedra za preventivnu medicinu, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica, Srbija

KORESPONDENT

MILICA MIJOVIĆ

Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

✉ milicavancetovic@yahoo.com

SAŽETAK

Najčešći maligni tumori kože epidermoidnog porekla su bazocelularni (BCK) i skvamocelularni (SCK) karcinom. U 90 % slučajeva nastaju na fotoeksponiranim delovima tela i direktno su povezani sa oštećenjima kože nastalim dugotrajnim izlaganjem UV zracima, obično kod osoba starijeg životnog doba i svetle puti. Od njihovih posledica godišnje u svetu umre 65000 ljudi. Najvažnija karika u sprečavanju nastanka ovih tumora jeste prevencija, dok njihovo rano prepoznavanje omogućava adekvatniji hirurški tretman sa poštedom okolnog tkiva. Osnovni cilj ovog rada je ispitivanje histopatoloških i kliničko-morfoloških karakteristika BCK i SCK kože glave. Analizom je obuhvaćeno 439 karcinoma (297 (67,7%) BCK, 126 (28,7 %) SCK i 16 (3,6%) BCK+SCK), među kojima je preko 60% dijagnostikovano kod muškaraca, najčešće u sedmoj i osmoj deceniji života, sa najvećom učestalošću BCK na nosu, odnosno na koži gornje polovine kože lica i SCK na usnama, odnosno na koži donje polovine kože lica. Svi karcinomi kože glave bili su češći na desnoj strani. Klinički i morfološki, najveći broj BCK manifestovao se ulceroznim oblikom prosečne veličine 1,2cm i mešanim histološkim tipom, a SCK vegetantnim oblikom prosečne veličine 1,55cm i histološki gradusom I. Najveći broj BCK i SCK bio je odstranjen u celini, za razliku od kombinacije ova dva tumora u kojima je u većini slučajeva bila neophodna i naknadna hirurška intervencija.

Ključne reči: bazocelularni karcinom, skvamocelularni karcinom, uzrast, pol, lokalizacija.

UVOD

Koža je najveći organ čoveka. Prekriva celokupnu površinu tela i ima više funkcija: zaštitnu, termoregulatornu, učestvuje u stvaranju vitamina D, predstavlja prirodnu barijeru i imuni organ. Predstavlja organ koji je najizloženiji spoljašnjoj sredini i njenim lošim uticajima (UV zračenje, jonizujuća zračenja, aerogađenja). Na funkciju kože utiču i unutrašnji faktori (stres, bolesti, iscrpljenost, loše navike). Svi nabrojani faktori mogu doprineti razvoju različitih oboljenja kože, među kojima najznačajnije mesto pripada malignim tumorima.

Tumori kože su zloćudne ili dobroćudne promene koje u 90 % slučajeva nastaju na fotoeksponiranim delovima tela i direktno su povezane sa oštećenjima kože nastalih dugotrajnim izlaganjem UV zracima. Za nastanak karcinoma kože odgovorni su: dugotrajna izloženost UVA i UVB zracima, starost, rasa, klima i geografski položaj, izloženost osoba na radnim mestima. Svake godine beleži se sve veći broj obolelih od karcinoma kože. Svetska zdravstvena organizacija procenjuje da 65000 ljudi širom sveta godišnje umre od posledica prevelike izloženosti suncu, najčešće od karcinoma kože. Najvažnija karika u sprečavanju nastanka ovakvih vrsta oboljenja jeste prevencija. Ona podrazumeva redovne samopreglede, kon-

trole kod lekara, adekvatnu zaštitu od sunca i izbegavanje veštačkih izvora UV zračenja.

Maligni tumori kože mogu biti porekla keratinocita (čine oko 90% svih malignih tumora kože) i porekla melonogenetskog tkiva [13]. Najčešći maligni keratinocitni tumori kože glave su bazocelularni (oko 70%) i skvamocelularni karcinom (oko 30%) [28]. Generalno većina pacijenata sa ovim tumorima ima odličnu prognozu, dok je mortalitet nizak (oko 0,1%), nešto je veći kod skvamocelularnog karcinoma [56, 57].

Bazocelularni karcinom (BCK) (epiteliom bazalnih ćelija, trihoblastični karcinom) (ICD-O kod 8090/3) najčešći je maligni tumor kože u osoba svetle puti.

Etiopatogeneza. Smatra se da nastaje od pluripotentnih ćelija bazalnog sloja epiderma, tačnije od ćelija proširenog dela dlačnog folikula. Iako može pokazivati lokalnu agresivnost, metastaze nastaju izuzetno retko i to u svega 0,05% slučajeva [31]. Obično nastaje na koži oštećenoj suncem (UV-B zracima) u osoba svetle puti i sa pegama [10]. Naročito je čest u osoba sa čestim opekotinama od sunca u detinjstvu i ranoj mladosti. Smatra se da osobe koje do 18-e godine imaju tri opekotine od sunca imaju i do 10 puta veću šansu da u kasnijem životnom dobu dobiju neki maligni tumor kože [9, 17, 18]. Takođe, smatra se da povremeno izlaganje UV zracima (leti na moru i zimi na planini) sa nastalim opekotinama pred-

stavlja faktor rizika za nastanak BCK, dok je stalni boravak na suncu (mornari, zemljoradnici) faktor rizika za SCK. Za razliku od skvamocelularnog karcinoma, BCK može nastati i na delovima kože koji nisu intenzivno izloženi dejstvu sunčevih zraka. U nekoliko sindroma u kojima se BCK javlja, obično nastaje na koži koja je minimalno izložena suncu. Izlaganje arsenu [19, 48] i jonizujućem zračenju može biti doprinoseći faktor za nastanak BCK. Sledeći faktor rizika je životno doba i muški pol. Kod žena se javlja u mlađem dobu, pretpostavlja se zbog većeg izlaganja UV zracima i upotrebe solarijuma, ali i uticaja pušenja cigareta [6, 54]. Iako se BCK pretežno javlja kod starijih osoba, može nastati i kod dece [40]. Nodularni BCK nastaje u kasnijem životnom dobu u odnosu na superficijelni i češći je na koži glave i vrata, dok je superficijalni češći na koži trupa [34, 47].

Epidemiologija. Najvišu incidencu ima u Australiji i ona iznosi 2000 na 100000 stanovnika [55].

Genetske analize sporadičnog BCK pokazuju somatske mutacije PTCH1 gena na hromozomu 9q22.3 u oko 67% slučajeva [24]. Ove mutacije smatraju se odgovornim za nastanak svih slučajeva nevoidnog BCK sindroma, autozomno dominantnog poremećaja sa pojavom BCK u detinjstvu. U većini sporadičnih slučajeva mutacije PTCH1 [14] nastaju kao posledica UV mutagenoze [2, 24]. Oko 10% sporadičnih BCK pokazuje mutacije na proteinu odgovornom za inhibiciju PATCHED1 proteina [58].

Lokalizacija. Najčešće nastaje na licu i vratu (nos, ušne školjke, periorbitalna regija), iznad zamišljene linije koja spaja ugao usana i istostrani tragus ušne školjke, ređe na trupu i ekstremitetima. Uglavnom se javlja kod starijih osoba, iako se u retkim slučajevima može naći i kod dece (kao sindrom nevoidnog bazocelularnog karcinoma [3, 4, 52] i linearni bazocelularni nevus).

Klinički, tumor je obično nekoliko milimetara do nekoliko centimetara u prečniku, ivice su uzdignute i sedefaste sa središnjim udubljenjem. Često u središtu postoji ulceracija sa krustom. Na rubovima tumora neretko se vide teleangiektazije. Tumor raste neposrednim širenjem i lokalnom invazijom, retko metastazira, a ako se metastaze jave, najčešće su u regionalnim limfnim čvorovima, plućima, kostima, jetri.

Klinički postoji pet oblika bazocelularnog karcinoma i to su:

1. Nodulo-ulcerozni (mali čvorić voštanog izgleda koji se postepeno povećava, a u sredini nastaje ulceracija okružena sedefastim rubom-ulcus rodens).

2. Pigmentni (od prethodnog se razlikuje samo nepravilnom pigmentacijom).

3. Morfeiformni ili fibrozirajući (lako uzdignuti, tvrdi žućkasti plak sa neoštrm granicom, dugo ostaje bez ulceracije).

4. Superficijalni (jedna ili više eritematoznih ploča okruženih sedefastim rubom, čija se površina ljušti).

5. Premaligni fibroepiteliom (jedan ili više tvrdih čvorića, često nalaze na peteljci, prekriveni glatkom bleodocrvnom kožom, retko ulceriše i najčešće na leđima).

Takođe, postoje i tri klinička sindroma udružena sa BCK: sindrom nevoidnog BCK, linearni bazocelularni nevus i Bazeksov sindrom.

Histopatološki karakteristične ćelije BCK podsećaju na bazalne ćelije epidermisa, imaju velika, ovalna ili izdužena jedra sa oskudnom citoplazmom, koja izgledaju kao da utopljena u zajedničku citoplazmu. Jedra su prilično uniformna, nema varijacija u veličini ili

intezitetu bojenja i nema abnormalnih mitoza. Boje se bazofilno. Vezivotktivna stroma proliferiše zajedno sa tumorom i raspoređena je u paralelne snopove. Stroma uz tkivo tumora često sadrži brojne mlade fibroblaste. Postoji i povećana količina elastičnog tkiva oko tumorskih masa, naročito kod BCK fotoeksponiranih delova kože. Blagi inflamatorni infiltrat može biti prisutan u stromi neulcerisanih BCK, dok se kod ulceracija uvek nalazi inflamatorna reakcija.

Sa histopatološkog aspekta BCK može se podeliti u diferentovani (koji pokazuje diferencijaciju u pravcu kutanih adneksa, tj. dlaka, sebacealnih, apokrinih ili ekkrinih žlezda) i nediferentovani (ne postoji diferencijacija-solidni BCK). Prema smeru diferencijacije postoji nekoliko tipova BCK: solidni, keratotični, cistični, adenoidni, pigmentni i bazo-spinozni.

Diferencijalna dijagnoza. Najvažnija je diferencijalna dijagnoza BCK od skvamocelularnog karcinoma. Imunohistohemijski za diferencijaciju od malignog melanoma koristi se S100 i citokeratin niske molekularne mase, od SCK - BerEP4 [50] i od trihoblastoma, trihoepitelioma ili fibroepitelioma - CK20.

Prognoza i prediktivni faktori. BCK su lokalno invazivni tumori, koji daju metastaze u manje od 1 na 10000 slučajeva [31, 43, 53]. Morbiditet raste sa duboko invazivnim tumorima, koji se šire i na okolne kosti, kao i sa tumorima koji su prečnika većeg od 10cm (džinovski BCK) [33, 45]. Multipli recidivi javljaju se naročito kod dubokih BCK koji penetriraju u kranijum. Takođe, recidivi su karakteristični i za infiltrativni, morfeični i nodularni BCK [12, 42]. Molekularne analize su od potencijalno prediktivnog značaja: niska ekspresija bcl-2 proteina povezana je sa većom tumorskom agresivnošću [7, 41]. Lokalizacija ima značaja za pojavu recidiva. BCK nosa i nazolabijalne brazde češće daju recidive u odnosu na sve ostale lokalizacije na glavi i vratu. Tumori koji recidiviraju posle radioterapije su agresivniji i infiltrativniji [49]. U recidivima svi tumori su obično veći, ulcerisani i duboko infiltruju. Rizik za pojavu recidiva su i godine starosti (preko 60) i pol (muški) [22, 27]. Ekstenzivna perineuralna invazija koja se vidi u infiltrativnom primarnom BCK, naročito na koži lica, može da ukazuje na komplikacije u smislu proširenosti na CNS [8, 20]. Blizina linija resekcije je važan prediktivni parametar [12]. Takođe, smatra se da ako je jednom dijagnostikovani BCK postoji šansa od 27% da isti nastane u narednih 5 godina, odnosno rizik od 90% da nastane u narednih 10 godina [22], ali postoji rizik i od nastanka skvamocelularnog karcinoma i malignog melanoma [22, 29].

Skvamocelularni ili planocelularni karcinom (Carcinoma squamocellulare seu planocellulare) (SCK) (ICD-O kod 8070/3) je maligni tumor pločastoslojevitog epitela i posle BCK predstavlja najčešći maligni tumor kože. Može da nastane de novo ili na bazi aktinične, arsenične i PUVA keratoze ili karcinoma in situ (Mb. Bowen) [28].

Etiopatogeneza. Faktori rizika za nastanak ovog karcinoma su: UV-B zračenje (290-320 nm) [25], senilna keratoza, leukoplakija, ožiljci nakon opekotina, ožiljci na mestima radiodermatitisa, hronična ulceracija na nogama, osteomijelitične fistule, trovanje arsenom [48], hronična izloženost čađi [26, 39], HPV infekcija [5, 37]. Češći je kod starijih osoba i kod osoba svetlije puti, kao i kod osoba sa imunosupresivnim stanjima, naročito sa HIV infekcijom [38].

Epidemiologija. Većina tumora nastaje na koži starijih osoba koja je izložena suncu. Može se javiti i kod

mlađih osoba koje su svetle puti i koje imaju malu sposobnost da pocrne. Incidenca je najveća u Australiji (166 slučajeva na 100000 stanovnika) [15]. Retko nastaje kod Crnaca.

Lokalizacija. Većina SCK nastaje u predelu glave i vrata (čelu, licu, ušima, skalpu, vratu) i dorzumu šaka. Vermilion donje usne je značajna lokalizacija. Na koži lica lokalizuje se najčešće ispod zamišljene linije koja spaja usne i resicu uva.

Klinički se planocelularni karcinom kože manifestovati kao:

- plitki ulkus okružen širokim, uzdignutim i tvrdim rubom prekriven krustom ispod koje se nalazi crvena, granulirana osnova ili

- verukozna lezija bez ulceracije

Histopatološki SCK je pravi, invazivni karcinom površnog epidermisa. Grade ga nepravilne mase epidermalnih ćelija koje proliferišu i vrše invaziju dermisa. Invazivne tumorske mase mogu biti sastavljene od dobro diferentovanih spinoznih i orožalih ćelija i dediferentovanih (anaplastičnih, atipičnih) spinoznih ćelija. Atipičnost spinoznih ćelija ogleda se u raznolikosti veličine i oblika ćelija, hiperplazije i hiperhromatizacije jezgra, keratinizaciji individualnih ćelija i prisustvu velikog broja atipičnih mitoz. Što je veći broj atipičnih spinoznih ćelija to je veći stepen maligniteta samog tumora. Step. metastaze je u korelaciji sa stepenom maligniteta, što govori u prilog tome da što je veći stepen malignosti, to se mogu očekivati i udaljene metastaze. Najčešće metastaze su u regionalnim limfnim čvorovima, a kasnije u jetri, plućima, koštanoj sistemu, mozgu.

Prema stepenu diferencijacije razlikuju se tri tumorska gradusa:

- Gradus I (dobro diferentovan) - U ovom stepenu malignosti tumorske mase nisu prodrle ispod nivoa znojnih žlezda. One još uvek na nekim mestima pokazuju intaktni bazalni sloj na periferiji. Na drugim mestima bazalni sloj je dezorganizovan i može nedostajati sa slabo ograničenim celularnim masama. Čelije u područjima invazije su pretežno zrele spinozne čelije sa dobro razvijenim intercelularnim mostićem. Orožale, keratinske ili rakove perle se nalaze u priličnom velikom broju. Neke od njih su dobro razvijene i imaju potpuno keratinizirani centar, dok su druge sa parcijalnom keratinizacijom u centru. Dermis često pokazuje značajnu inflamatornu reakciju.

- Gradus II (srednje diferentovan) - U ovom stepenu malignosti mase ćelija koje vrše invaziju su slabo ograničene od okolne strome. Keratinizacija je mnogo manje evidentna nego u gradusu I. Postoji samo nekoliko orožalih perli i one imaju nekompletno orožali centar. Dominantan nalaz je pojedinačna ćelijska keratinizacija. Prilično veliki broj spinoznih ćelija je atipičan.

- Gradus III (slabo diferentovan) - U ovom gradusu malignost keratinizacije skoro uopšte nema. Gotovo sve tumorske ćelije su atipične i izdužene, bez intercelularnih mostića. Postoji veliki broj mitoz.

Diferencijalna dijagnoza. SCK se mora diferencirati od solarne keratoze, preudokarcinomatozne hiperplazije, keratoakantoma i BCK.

Prognoza i prediktivni faktori. Većina SCK samo su lokalno agresivni, zbog čega je hirurški tretman lek izbora [36]. SCK koji nastaju kod imunokompromitovanih osoba, uključujući i one inficirane HIV-om, obično su agresivniji. Veću sklonost ka recidivanju i pojavi metastaza imaju tumori sa dubokom invazijom derma,

slabije diferentovani, sa perineuralnom invazijom i akanholitičkim promjenama. Ostaci tumora na linijama resekcije ili samo njegova blizina, takođe, predstavljaju još jedan prediktor pojave recidiva [51]. Tumori koji nastaju na koži oštećenoj suncem imaju nizak rizik za pojavu recidiva - 0,5%, dok on raste kod SCK nastalih na nefotoeksponiranoj koži i iznosi 2-3%. SCK nastao na bazi Bowen-ove bolesti [21], lokalizovani na usnama, vulvi, perineumu i penisu, kao i oni nastali na radijacionom ožiljcima i opekotinama, češće recidiviraju i daju metastaze. Debljina tumora je od važnog prognostičkog značaja: SCK tanji od 2 mm retko daje metastaze, oni debljine od 2-5 mm imaju intermedijerni rizik, dok oni deblji od 5 mm metastaziraju u oko 20% [23]. Tumori prečnika većeg od 2 cm češće daju metastaze [44]. Invazivni SCK recidivira i metastazira u 5-ogodišnjem periodu kod oko 8% pacijenata [32, 35]. Ako metastaze postoje u momentu dijagnoze, prognoza je loša: 10-ogodišnje preživljavanje u <20% kod pacijenata sa regionalnim metastazama, a u <10% ako postoje udaljene metastaze [1]. Generalno smatra se da više od 70% SCK recidivira i metastazira u prve 2 godine od hirurškog tretmana [11], a 95% u prvih 5 godina [44].

CILJ RADA

Osnovni cilj ovog rada je ispitivanje histopatoloških i kliničko-morfoloških karakteristika karcinoma kože glave (BCK i SCK). Shodno opštem cilju istraživanja izdvojeni su sledeći konkretni ciljevi:

1. Analiza učestalosti karcinoma kože glave u desetogodišnjem periodu (2004-2013.).
2. Analiza polne i starosne distribucije obolelih od BCK i SCK sa posebnim osvrtom na one koji se nalaze na koži glave.
3. Analiza anatomske lokalizacije BCK i SCK, kao i lokalizacije u odnosu na levo-desnu stranu kože glave i u odnosu na zamišljenu liniju koja spaja tragus ušne školjke i istostrani ugao usana.
4. Analiza makroskopskog izgleda i veličine BCK i SCK kože glave.
5. Analiza histoloških tipova BCK i SCK i histološkog gradusa SCK.
6. Analiza uspešnosti hirurškog odstranjenja tumora, tj. analiza linija resekcija kao prediktora pojave recidiva.

MATERIJAL I METODE

U istraživanju je korišćen biopsijski materijal Instituta za patologiju Medicinskog fakulteta-Priština pacijenata operisanih na Klinici za hirurgiju KBC Priština-Gračanica i Odeljenju za hirurgiju ZC Kosovska Mitrovica od početka januara 2004. godine do kraja decembra 2013. godine. Materijal za HP analizu dobijen je tumorektomijom.

Istraživanje je obuhvatilo 562 pacijenta. Histopatološka dijagnoza karcinoma kože 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.

Rezultati su prikazani grafički, kao i originalnim fotografijama makroskopskih i mikroskopskih preparata. Svi dobijeni podaci su sistematizovani i obrađeni uz pri-

menu standardnih statističkih procedura. Za analizu primarnih podataka korišćene su deskriptivne statističke metode i metode za testiranje statističkih hipoteza. Od deskriptivnih statističkih metoda korišćene su mere centralne tendencije (aritmetička sredina) i relativni brojevi. Za testiranje hipoteze o razlici učestalosti korišćen je χ^2 test. Kriterijum za statističku značajnost je bio $p < 0.05$ i $p < 0.01$. Za statističku obradu rezultata korišćen je softverski program SPSS Statistics 21.

REZULTATI

Našim istraživanjem obuhvaćen je period od 2004-2013. godine u toku koga su klinički i morfološki obrađena ukupno 562 tumora koje epidermalnog porekla svih lokalizacija (tabela 1 i grafikon 1).

U posmatranom periodu na koži svih lokalizacija najčešće je dijagnostikovano BCK u 383 (68,1%) svih slučajeva, zatim SCK u 160 (28,4%) pacijenata, u odnosu 2,39:1. Najređe je dijagnostikovana kombinacija BCK+SCK i to u 19 (3,5%) pacijenata. U istom periodu BCK kože svih lokalizacija imao je najmanju učestalost na početku posmatranog perioda-59% sa postepenim porastom da bi u periodu od 2008-2011. učestalost BCK bila preko 70%. U 2012. i 2013. dolazi do blagog pada učestalosti. U istim periodima posmatranja visoka učestalost BCK dovodi do manje učestalosti SCK tako da je učestalost SCK bila najveća 2004. i 2006. godine sa 41%. Udruženi BCK+SCK kože svih lokalizacija je imala učestalost manju od 5%, ali u 2011. godini učestalost udruženih BCK+SCK je statistički značajno učestalija u poređenju sa pojavom ostalih tipova karcinoma ($\chi^2=29,73$; $p < 0,05$).

Obzirom na ulogu UV zračenja kao presudnog faktora rizika za nastanak malignih tumora, kako epidermalnog, tako i melanogenetskog porekla, posebna pažnja posvećena je analizi morfološko-kliničkih karakteristika BCK i SCK kože glave, tj. kože nepokrivenih delova sa direktnim dejstvom UV zraka (tabela 2 i grafikon 1).

Na koži glave, kao delu kože koji je direktno izložen nekritičnom, konstantnom i dugotrajnom dejstvu UV zraka, dijagnostikovano je 439 karcinoma. Najčešće dijagnostikovano karcinom je BCK u 297 (67,7%), pa SCK u 126 (28,7 %) pacijenata u odnosu 2,36:1. I na koži glave, kao na koži svih lokalizacija najređe se dijagnostikuje kombinacija ova dva tumora, u svega 16 (3,6%). U posmatranom periodu BCK kože glave je imao najmanju učestalost u 2004. godini-42% a najveća učestalost je bila 2009. godine-79%. SCK kože glave je statistički značajno učestaliji u 2004. godini u odnosu na ostale tipove posmatranih karcinoma ($\chi^2=5,29$; $p < 0,05$). Udruženi BCK+SCK na koži glave je imala učestalost manju od 5%, ali u 2011. godini njihova je učestalost statistički značajno veća u poređenju sa pojavom ostalih tipova karcinoma na koži glave ($\chi^2=35,18$; $p < 0,05$).

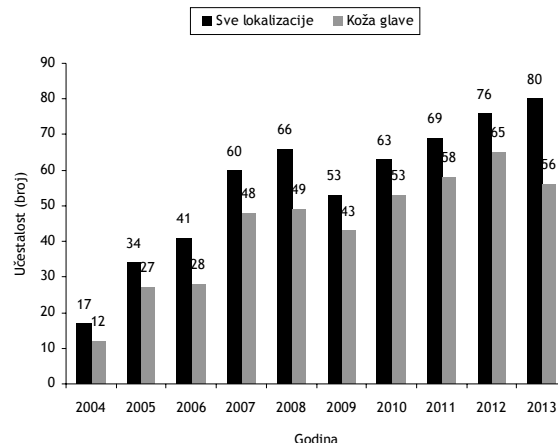
Upoređivanje dobijenih rezultata dva petogodišnja perioda pokazuje da postoji konstantan trend porasta broja obolelih od svih oblika karcinoma kože epidermalnog porekla.

Rezultati analize polne distribucije ovih tumora prikazani su na grafikonu 2.

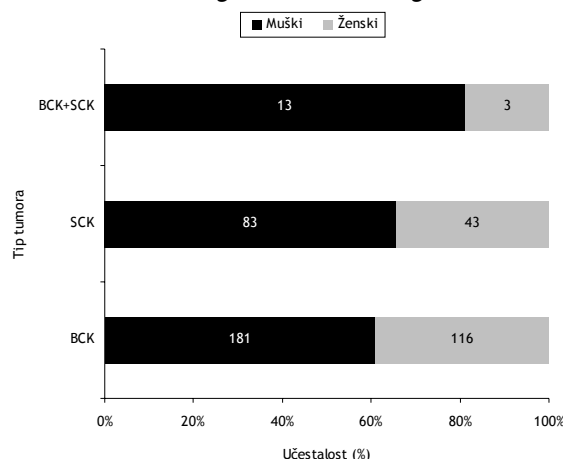
Svi ispitivani karcinomi kože nešto češće su dijagnostikovani kod osoba muškog pola: BCK u 181 (60,9%) ($M: \bar{Z}=1,56:1$), SCK u 83 (65,9%) ($M: \bar{Z}=1,93:1$) i BCK+SCK u 13 (81,3%) ($M: \bar{Z}=4,33:1$) pacijenata, ali bez statistički značajne razlike ($\chi^2=3,27$; $p=0,195$).

Pojava i BCK i SCK dovodi se u vezu sa kumulativnim dejstvom UV zračenja, što je važan razlog analize njihove starosne distribucije (tabela 3).

Grafikon 1. Učestalost bazocelularnog i skvamocelularnog karcinoma svih lokalizacija i onih lokalizovanih na koži glave u periodu 2004-2013.



Grafikon 2. Polna distribucija bazocelularnog i skvamocelularnog karcinoma kože glave



Prosečna starost osoba sa BCK bila je 67,98 god. (22-92 godine), sa SCK: 71,54 god. (44-102 godine) i sa BCK+SCK: 75 god. (60-84 godine).

Najveći broj ispitivanih tumora dijagnostikovano je u sedmoj i osmoj deceniji života, ukupno 285 (64,92%) svih karcinoma kože glave. Svega 2 (0,46%) tumora dijagnostikovano su u trećoj deceniji, 3 (0,68%) tumora u četvrtoj, 5 (1,14%) u desetoj deceniji i samo 1 (0,23%) u jedanaestoj deceniji života. BCK kože glave je imao veće učestalosti kod pacijenata mlađe starosne dobi, a u starosnoj dobi od 20-39 godina je bio zastupljen sa 100%. SCK kože glave je pokazao veću učestalost kod pacijenata starije životne dobi i u starosnoj dobi preko 90 godina, zastupljenost je bila preko 80%. Udruženi BCK+SCK na koži glave je bila dijagnostikovana kod pacijenata u starosnoj dobi od 60-89% sa učestalošću manjom od 10%.

Rezultati dobijeni ispitivanjem anatomske lokalizacije dijagnostikovanih karcinoma kože glave prikazani su na tabeli 4.

Tabela 1. Učestalost bazocelularnog i skvamocelularnog karcinoma kože svih lokalizacija u periodu od 2004-2013. godine

Godina	Tip tumora						Ukupno	
	BCK		SCK		BCK+ SCK		Broj	%
	Broj	%	Broj	%	Broj	%		
2004.	10	59.0	7	41	0	0	17	100.0
2005.	21	61.8	13	38.2	0	0	34	100.0
2006.	24	59.5	17	41.5	0	0	41	100.0
2007.	40	66.7	20	33.3	0	0	60	100.0
2008.	48	72.7	17	25.8	1	1.5	66	100.0
2009.	39	73.6	13	24.5	1	1.9	53	100.0
2010.	45	71.4	15	23.8	3	4.8	63	100.0
2011.	49	71.0	10	14.5	10	14.5	69	100.0
2012.	53	69.7	24	31.7	2	2.6	76	100.0
2013.	54	67.5	24	30	2	2.5	80	100.0
Ukupno	383	68.1	160	28.4	19	3.5	562	100.0

Tabela 2. Učestalost bazocelularnog i skvamocelularnog karcinoma kože glave u periodu od 2004-2013. godine

Godina	Tip tumora						Ukupno	
	BCK		SCK		BCK+ SCK		Broj	%
	Broj	%	Broj	%	Broj	%		
2004.	5	41.7	7	58.3	0	0	12	100.0
2005.	16	59.3	11	40.7	0	0	27	100.0
2006.	15	53.6	13	46.4	0	0	28	100.0
2007.	32	66.7	16	33.3	0	0	48	100.0
2008.	36	73.5	12	24.5	1	2.0	49	100.0
2009.	34	79.1	9	20.9	0	0	43	100.0
2010.	38	71.7	12	22.6	3	5.7	53	100.0
2011.	39	67.2	9	15.5	10	17.2	58	100.0
2012.	43	66.2	21	32.3	1	1.5	65	100.0
2013.	39	69.6	16	28.6	1	1.8	56	100.0
Ukupno	297	67.7	126	28.7	16	3.6	439	100.0

Najveći broj ispitivanih tumora, nešto više od 80%, bio je lokalizovan na nosu: 124 (28,24%), zigomatičnoj regiji: 92 (20,96%), frontalnoj regiji: 84 (19,13%) i usni: 54 (12,30%).

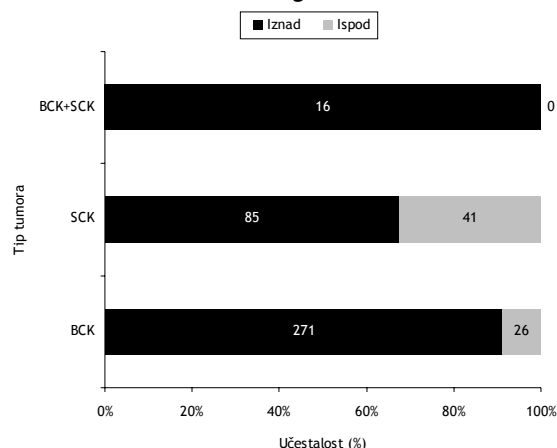
BCK najčešće se nalazio na nosu: 105 (35,35%), zigomatičnoj regiji: 68 (22,90%) i frontalnoj regiji: 56 (18,86%). SCK najčešće se nalazio na usni 39 (30,95%). BCK+SCK je skoro u podjednakom odnosu lokalizovan na nosu, zigomatičnoj i frontalnoj regiji. SCK je statistički značajno učestaliji na donjoj usni u odnosu na ostale tipove posmatranih karcinoma ($x^2=80,81$; $p<0,01$). BCK je statistički značajno učestaliji na nosu u odnosu na ostale tipove posmatranih karcinoma ($x^2=22,89$; $p<0,05$).

Rezultati ispitivanja lokalizacije tumora u odnosu na zamišljenu liniju koja spaja tragus ušne školjke i istostrani ugao usana prikazani su na grafikonu 3.

Iznad zamišljene linije koja spaja tragus ušne školjke i istostrani ugao usana dijagnostikovano je najveći broj ispitivanih tumora i to 271 (91,25%) BCK, 85 (67,46%) SCK i 16 (100%) BCK+SCK. Lokalizacija karcinoma kože glave u odnosu na zamišljenu liniju statistički se značajno razlikuje prema tipu karcinoma kože glave ($x^2=41,69$; $p<0,01$). Lokalizacija karcinoma iznad ove linije je statistički značajno učestalija kod pacijenata kojima je dijagnostikovano BCK u odnosu na druge tipove posmatranih tumora ($x^2=30,07$; $p<0,01$). Lokalizacija karcinoma ispod ove linije je statistički značajno učestalija kod pacijenata kojima je dijagnostikovano SCK u odnosu na druge tipove tumora ($x^2=40,79$; $p<0,01$).

Istraživanje je obuhvatilo i ispitivanje lokalizacije karcinoma kože glave u odnosu na levo-desnu stranu i sredinu (grafikon 4).

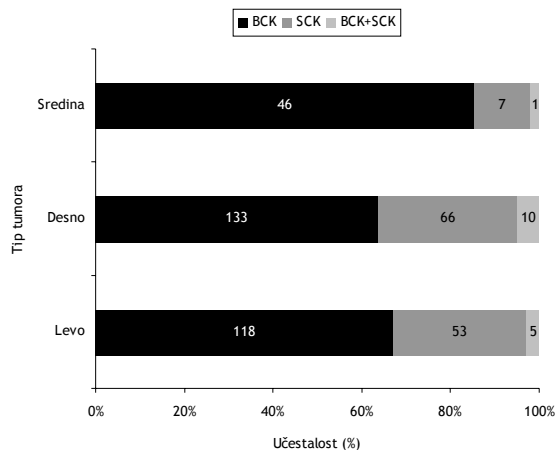
Grafikon 3. Lokalizacija bazocelularnog i skvamocelularnog karcinoma kože glave u odnosu na zamišljenu liniju koja spaja tragus ušne školjke i istostrani ugao usana



Većina tumora bila je lokalizovana na desnoj strani 133 (44,78%) BCK, 66 (52,38%) SCK i 10 (62,50%) BCK+SCK. Najređe su tumori bili lokalizovani u središnjim delovima kože glave: 46 (15,49%) BCK, 7 (5,56%) SCK i 1 (6,25%) BCK+SCK. Ovakva distribucija karcinoma kože glave statistički se značajno razlikuje prema tipu karcinoma kože glave ($x^2=9,88$; $p<0,05$). BCK je statistički značajno češći u sredini u odnosu na druge tipove posmatranih tumora ($x^2=8,65$; $p<0,01$).

Ispitivani karcinomi kože klinički su se ispoljavali u vidu vegetantnog, ulceroznog, ulcero-vegetantnog i blago eleviranog makroskopskog oblika. Dobijeni rezultati prikazani su na tabeli 5.

Grafikon 4. Lokalizacija bazocelularnog i skvamocelularnog karcinoma kože glave u odnosu na levo-desnu stranu i sredinu



Karcinomi kože glave klinički su najčešće bili vegetantni i ulcerozni (slike 1, 2 i 3). Vegetantni oblik je imalo 120 (40,40%) BCK i 53 (42,06%) SCK, dok se BCK+SCK najčešće ispoljio u vidu ulcero-vegetantnog makroskopskog oblika, 7 (43,75%). Najređe su tumori bili u blago eleviranom obliku: 26 (8,75%) BCK (slika 4), 10 (7,94%) SCK i 2 (12,5%) BCK+SCK.

Ulcerozni izgled karcinoma je statistički značajno učestalija kod pacijenata sa BCK ($x^2=9,89$; $p<0,01$). Ulcero-vegetativni izgled karcinoma je statistički značajno češći kod pacijenata sa BCK+SCK ($x^2=8,34$; $p<0,01$).

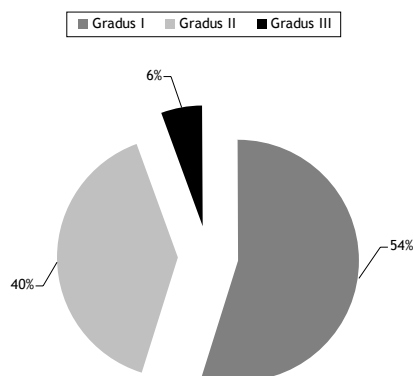
Makroskopski opis recediranih tumora podrazumevao je i merenje njihove veličine. U proseku najmanji je bio BCK-1,20cm (0,1-9cm), zatim SCK-1,55cm (0,2-7cm), a najveći BCK+SCK-1,61cm (0,5-4,5cm).

Patohistološkom analizom dobijenih preparata nakon dobijanja HE preparata određen je i histološki tip BCK kože glave (tabela 6 i slika 5).

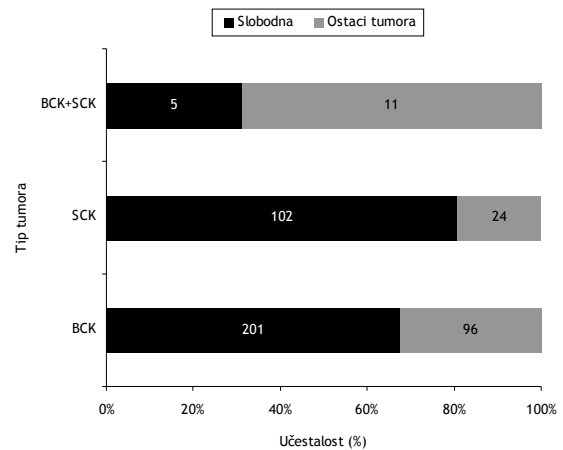
Od ukupnog broja dijagnostikovanih karcinoma u posmatranom periodu polovinu karcinoma je činio mešani histološki tip (49,5%). Solidni histološki tip je takođe imao visoku učestalost od 31%, dok je učestalost ostalih histoloških tipova bila manja od 5%, sem nodularnog tipa koji je bio zastupljen sa 6%.

Patohistološkom analizom određen je i histološki gradus SCK (grafikon 5 i slika 6).

Grafikon 5. Histološki gradus skvamocelularnog karcinoma kože glave



Grafikon 6. Stanje linija resekcije nakon hirurškog odstranjenja bazocelularnog i skvamocelularnog karcinoma kože glave



Slika 1. Bazocelularni karcinom, ulcerozni oblik



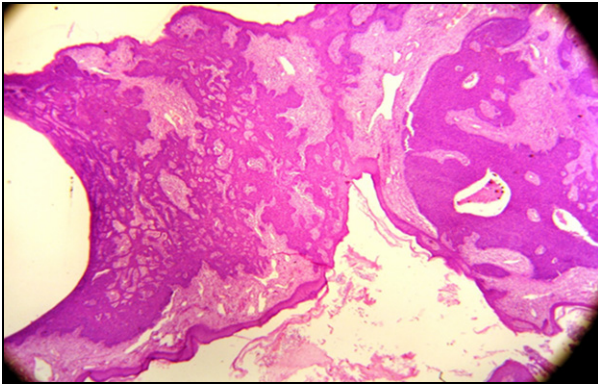
Slika 2. Bazocelularni karcinom, ulcero-vegetantni oblik (makroskopski)



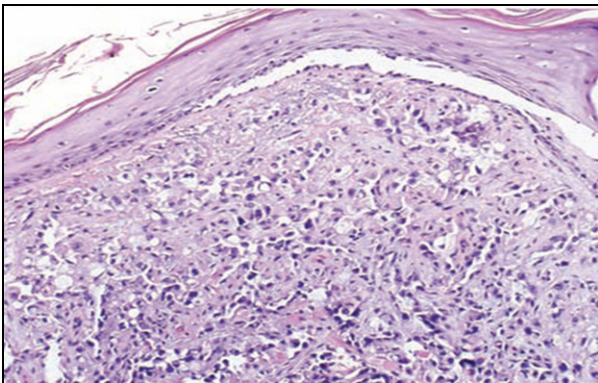
Slika 3. Skvamocelularni karcinom, vegetantni oblik (makroskopski)



Slika 4. Bazocelularni karcinom, blago elevirani oblik



Slika 5. Bazocelularni karcinom, (solidni tip; HE, 10x)



Slika 6. Skvamocelularni karcinom (srednje diferentovan; HE, 40x)

Više od polovine ispitanika sa SCK kože glave, imao je histološki gradus I. Gradus II je takođe ima visoku učestalost od 40% , dok je gradus III imao učestalost oko 5%.

Takođe, neizostavni deo patohistološkog izveštaja je i stanje linija resekcije, tj. da li je hirurškom intervencijom odstranjen tumor u celosti (slobodne linije resekcije) ili na linijama resekcije ima ostataka tumorskog tkiva. Prisustvo tumora na linijama resekcije direktno utiče na pojavu recidiva. Dobijeni rezultati prikazani su na grafikonu 6.

Stanje linija resekcije nakon hirurškog odstranjenja BCK i SCK kože glave statistički je značajno povezana sa tipom karcinoma ($x^2=19,46$; $p<0,05$). Ostaci tumora na liniji resekcije su statistički značajno češći kod paci-

jenata sa BCK+SCK u odnosu na druge pojedinačno dijagnostikovane tipove tumora ($x^2=12,01$; $p<0,01$). Slobodna linija resekcije je statistički značajno učestalija kod pacijenata kojima je hirurški odstranjen SCK u odnosu na ostale tipove tumora ($x^2=14,80$; $p<0,01$).

DISKUSIJA

U ispitivanom periodu od 2004-2013. godine dijagnostikovana su 562 maligna tumora kože epidermalnog porekla bez tumora melanogenetskog porekla. Najčešći karcinom kože bio je BCK-383 (68,15%) sa statistički značajnom razlikom u odnosu na SCK-160 (28,47%), dok je najređe dijagnostikovana kombinacija ova dva tumora. U našem je materijalu BCK bio češći od SCK za 2,4 puta, što je u saglasnosti sa podacima iz literature [28, 30].

Kao faktor rizika broj jedan za nastanak svih malignih tumora kože potvrđena je uloga UV zračenja, kako njegovog direktnog, tako i indirektnog dejstva. Shodno tome, očekivana je češća pojava ovih tumora na tzv. otkrivenim delovima tela, pre svega na koži glave. Naše istraživanje upravo iz tih razloga je i usmereno na detaljno ispitivanje kliničko-morfoloških karakteristika BCK i SCK kože glave. Na koži glave ukupno je dijagnostikovano 439 karcinoma. Među njima, bilo je 297 (67,65%) BCK sa statistički značajnom razlikom u odnosu na SCK-126 (28,70%), dok je najređe dijagnostikovana kombinacija ova dva tumora. U našem materijalu BCK je u odnosu na SCK bio češći za 2,25 puta, što je u saglasnosti sa podacima iz literature [16, 28, 30].

Takođe, upoređivanje učestalosti karcinoma kože u ispitivanom desetogodišnjem periodu, pokazalo je stalni trend porasta broja obolelih od nekog od oblika ovih tumora. Ta činjenica se ne može objasniti isključivo realnim povećanjem broja obolelih osoba, jer zbog nedostatka validne dokumentacije nije moguće dobijene podatke uporediti sa odgovarajućim prethodnim periodom. Povećanje broja registrovanih obolelih osoba može se delimično objasniti njihovom boljom zdravstvenom prosvetnošću, kao i dostupnijim metodama dijagnostike.

Svi ispitivani karcinomi kože glave nešto češće su dijagnostikovani kod osoba muškog pola: BCK u 181 (60,9%) ($M:Ž=1,56:1$), SCK u 83 (65,9%) ($M:Ž=1,93:1$) i BCK+SCK u 13 (81,3%) ($M:Ž=4,33:1$) pacijenata, ali bez statistički značajne razlike. Podaci iz literature, takođe, navode češću pojavu karcinoma kože kod muškaraca [16, 28, 30]. Češća pojava karcinoma kože glave u osoba muškog pola objašnjava se činjenicom da su muškarci zbog prirode svojih zanimanja (zemljoradnici, ratari) više i duže nekritički izloženi dejstvu UV zraka. Sa druge strane, osobe ženskog pola uglavnom nisu profesionalno izložene visokim dozama UV zračenja, ali i upotrebom krema sa zaštitinim SPF faktorima, na adekvatniji način štite svoju kožu od negativnog dejstva sunčevih zraka.

Pojava i BCK i SCK dovodi se u vezu sa kumulativnim dejstvom UV zračenja. To praktično znači da što je osoba starija to postoji realno veća šansa da oboli od nekog od oblika karcinoma kože epidermalnog porekla. U našem istraživanju najveći broj ispitivanih tumora dijagnostikovani su u sedmoj i osmoj deceniji života, ukupno 285 (64,92%) svih karcinoma kože glave. Svega 2 (0,46%) tumora dijagnostikovana su u trećoj deceniji, 3 (0,68%) tumora u četvrtoj, 5 (1,14%) u desetoj deceniji i samo 1 (0,23%) u jedanaestoj deceniji života. Dobijeni rezultati u skladu su sa podacima iz literature [9, 17, 18,

28, 30]. Prosečna starost osoba sa dijagnostikovanim BCK bila je 67,98 god. (najmlađi pacijent imao je 22 godine, a najstariji 92 godine), sa SCK: 71,54 god. (najmlađi pacijent imao je 44 godine, a najstariji 102 godine) i sa BCK+SCK: 75 god. (najmlađi pacijent imao je 60 godina, a najstariji 84 godine). Generalno, BCK kože glave je imao veće učestalosti kod pacijenata mlađe starosne dobi, što je u saglasnosti sa nalazima drugih autora [16, 28, 30].

U ispitivanom materijalu karcinomi su bili lokalizovani na različitim delovima kože glave. Radi boljeg i preciznijeg uvida u kliničke karakteristike ovih tumora ispitivana je i njihova anatomska lokalizacija. Rezultati su pokazali da je najveći broj svih ispitivanih tumora, nešto više od 80%, bio lokalizovan na nosu: 124 (28,24%), zigomatičnoj regiji: 92 (20,96%), frontalnoj regiji: 84

(19,13%) i usni: 54 (12,30%). Najređe su tumori bili lokalizovani u okcipitalnoj, nazolabijalnoj i mentalnoj regiji. BCK najčešće se nalazio na nosu: 105 (35,35%), zigomatičnoj regiji: 68 (22,90%) i frontalnoj regiji: 56 (18,86%). Skvamocelularni karcinom se najčešće nalazio na usni 39 (30,95%). BCK+SCK je skoro u podjednakom odnosu lokalizovan na nosu, zigomatičnoj i frontalnoj regiji. BCK je statistički značajno učestaliji na nosu u odnosu na ostale tipove posmatranih karcinoma.

Naše istraživanje pokazalo je da je najveći broj ispitivanih tumora i to 271 (91,25%) BCK, 85 (67,46%) SCK i 16 (100%) BCK+SCK bio lokalizovan iznad zamišljene linije koja spaja tragus ušne školjke i istostrani ugao usana. Statistički značajno češće BCK nastaje iznad, a SCK ispod opisane zamišljene linije. Dobijeni rezultati su u saglasnosti sa podacima iz literature [28].

Tabela 3. Starosna distribucija bazocelularnog i skvamocelularnog karcinoma kože glave

Starosna grupa	Tip tumora						Ukupno	
	BCK		SCK		BCK+ SCK		Broj	%
	Broj	%	Broj	%	Broj	%		
20-29	2	100.0	0	0	0	0	2	100.0
30-39	3	100.0	0	0	0	0	3	100.0
40-49	16	72.7	6	27.3	0	0	22	100.0
50-59	46	79.3	12	20.7	0	0	58	100.0
60-69	78	70.9	31	28.2	1	0.9	110	100.0
70-79	113	64.6	51	29.1	11	6.3	175	100.0
80-89	38	60.3	21	33.3	4	6.3	63	100.0
90-99	1	20	4	80	0	0	5	100.0
100-109	0	0	1	100	0	0	1	100.0
Ukupno	297	67.7	126	28.7	16	3.6	439	100.0

Tabela 4. Anatomsko lokalizacija bazocelularnog i skvamocelularnog karcinoma kože glave

Anatomsko lokalizacija	Tip tumora						Ukupno	
	BCK		SCK		BCK+ SCK		Broj	%
	Broj	%	Broj	%	Broj	%		
Nos	105	84.7	14	11.3	5	4.0	124	100.0
Zigomatična regija	68	73.9	20	21.7	4	4.3	92	100.0
Frontalna regija	56	66.7	25	29.8	3	3.6	84	100.0
Gornja usna	10	71.4	3	21.4	1	7.1	14	100.0
Donja usna	4	10	36	90	0	0	40	100.0
Ušna školjka	12	40	17	56.7	1	3.3	30	100.0
Temporalna regija	15	65.2	6	26.1	2	8.7	23	100.0
Parijetalna regija	9	69.2	4	30.8	0	0	13	100.0
Okcipitalna regija	8	88.9	1	11.1	0	0	9	100.0
Nazolabijalna regija	5	100	0	0	0	0	5	100.0
Mentalna regija	5	100	0	0	0	0	5	100.0
Ukupno	297	67.7	126	28.7	16	3.6	439	100.0

Tabela 5. Makroskopski oblici bazocelularnog i skvamocelularnog karcinoma kože glave

Tip tumora	Makroskopski oblik								Ukupno	
	Vegetativni		Ulcerozni		Ulcerovegetativni		Blago eleviran		Broj	%
	Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%		
BCK	120	40.4	114	38.4	37	12.5	26	8.8	297	100.0
SCK	53	42.1	32	25.4	31	24.6	10	7.9	126	100.0
BCK+SCK	6	37.5	1	6.3	7	43.8	2	12.5	16	100.0
Ukupno	179	40.8	147	33.5	75	17.1	38	8.7	439	100.0

Tabela 6. Histološki tip bazocelularnog karcinoma kože glave

Histološki tip	Broj	%
Mešani	147	49.5
Solidni	92	31.0
Nodularni	19	6.4
Superficialni	16	5.4
Keratotični	11	3.7
Adenoidni	9	3.0
Infiltrativni	3	1.0
Ukupno	297	100.0

Prema podacima iz literature karcinomi kože su nešto češći na levoj strani, naročito kod profesionalnih vozača kojima je leva strana lica više i duže izložena dejstvu UV zraka. Rezultati našeg istraživanja pokazali su da je većina tumora bila lokalizovana na desnoj strani: 133 (44,78%) BCK, 66 (52,38%) SCK i 10 (62,50%) BCK+SCK. Dobijeni rezultati nisu u skladu sa podacima iz literature [16, 28, 30, 46]. Najređe su tumori bili lokalizovani u središnjim delovima kože glave, gde je statistički značajno češće pojava BCK u odnosu na druge tipove posmatranih tumora.

Ispitivani karcinomi kože klinički su se ispoljavali u vidu vegetantnog, ulceroznog, ulcero-vegetantnog i blago eleviranog makroskopskog oblika. U našem istraživanju najčešći klinički oblici bili su vegetantni i ulcerozni. Vegetantni oblik je imalo 120 (40,40%) BCK i 53 (42,06%) SCK, dok se BCK+SCK najčešće ispoljio u vidu ulcero-vegetantnog makroskopskog oblika, 7 (43,75%). Najređe su tumori bili u blago eleviranom obliku: 26 (8,75%) BCK, 10 (7,94%) SCK i 2 (12,5%) BCK+SCK. Statistički značajno češće BCK se klinički manifestovao ulceroznim oblikom, što je u saglasnosti sa podacima iz literature [28, 30, 46]. Ulcero-vegetativnim makroskopskim oblikom statistički značajno češće u odnosu na druge tipove posmatranih tumora, manifestovali su se tumori u kojima je dijagnostikovana kombinacija BCK+SCK.

Makroskopski opis recediranih tumora podrazumevao je i merenje njihove veličine. U proseku najmanji je bio BCK-1,20cm (0,1cm-9cm), zatim SCK-1,55cm (0,2-7cm), a najveći BCK+SCK-1,61cm (0,5-4,5cm). Nema statistički značajne razlike u prosečnoj veličini ispitivanih tumora.

Patohistološkom analizom dobijenih preparata nakon dobijanja HE preparata određen je i histološki tip BCK kože glave. U najvećem broju slučajeva dijagnostikovani su: mešani-147 (49,49%) i solidni 92-(30,98%) tip. Najređe su dijagnostikovani keratotični-11 (3,70%), adenoidni-9 (3,03%) i infiltrativni-3 (1,01%) tip. Dobijeni rezultati u skladu su sa podacima iz literature [28, 30, 46].

Patohistološkom analizom određen je i histološki gradus SCK, a dobijeni rezultati pokazali su da je najčešće dijagnostikovano dobro diferentovano (gradus I) SCK i to u 69 (54,76%) slučajeva. Gradus II je takođe ima visoku učestalost od 40%, dok je gradus III imao učestalost oko 5%.

Takođe, neizostavni deo patohistološkog izveštaja je i stanje linija resekcije, tj. da li je hirurškom intervencijom odstranjen tumor u celosti ili na linijama resekcije ima ostataka tumorskog tkiva. Prisustvo tumora na linijama resekcije direktno utiče na pojavu recidiva. Dobijeni rezultati pokazali su da je najveći broj tumora bio odstranjen u celini. Među svim tumorima 210 (67,68%) BCK i 102 (80,95%) SCK su odstranjeni prvom hirurškom intervencijom. BCK+SCK u većini slučajeva-11 (68,75%) nije bio odstranjen u celini. Statistički značajno češće BCK+SCK nije bio odstranjen u celini. Analiza je pokazala

da se statistički značajno češće SCK uklanja u celini pri prvoj hirurškoj intervenciji, što može da govori o tome da se najverovatnije najlakše prepoznaje i odstranjuje pre nego dostigne veće razmere, kao i da pretežno neulcerozni oblik omogućava adekvatnije odstranjenje ovog tumora.

ZAKLJUČAK

Na osnovu dobijenih rezultata izvedeni su sledeći zaključci:

- Na koži svih lokalizacija dijagnostikovana su 562 maligna tumora kože epidermalnog porekla bez tumora melanogenetskog porekla, među kojima je BCK bio češći od SCK za 2,4 puta.

- Na koži glave ukupno je dijagnostikovano 439 karcinoma kože glave, među kojima je BCK bio češći od SCK za 2,25 puta.

- Postoji stalni trend porasta broja obolelih od nekog od oblika ovih tumora.

- Najveći broj ispitivanih tumora dijagnostikovano kod osoba muškog pola.

- Najveći broj ispitivanih tumora dijagnostikovano u sedmoj i osmoj, a izuzetno retko u trećoj, četvrtoj, de-setoj i jedanaestoj deceniji života.

- Prosečna starost osoba sa dijagnostikovanim BCK bila je 67,98 god. (22-92 godine), sa SCK: 71,54 god. (44-102 godine) i sa BCK+SCK: 75 god. (60-godine).

- Najveći broj svih ispitivanih tumora bio je lokalizovan na nosu, zatim u zigomatičnoj i frontalnoj regiji i usni. Najređe su tumori bili lokalizovani u okcipitalnoj, nazolabijalnoj i mentalnoj regiji. BCK se najčešće nalazio na nosu, a SCK na usni

- BCK se češće nalazio iznad, a SCK ispod zamišljene linije.

- Većina tumora bila je lokalizovana na desnoj strani. U središnjim delovima kože glave najčešće je bio BCK.

- Karcinomi kože glave klinički su najčešće bili vegetantni i ulcerozni, a najređe u blago eleviranom obliku.

- U proseku najmanji je bio BCK-1,20cm, a najveći BCK+SCK-1,61cm. Najveći dijapazon u veličini pokazao je BCK: 0,1-9cm.

- U skoro polovine BCK dijagnostikovano je mešani histološki tip.

- Najčešće je dijagnostikovano dobro diferentovano (gradus I) SCK.

- Najveći broj BCK i SCK bio je odstranjen u celini, za razliku od kombinacije ova dva tumora u kojima je u većini slučajeva bila neophodna i naknadna hirurška intervencija.

LITERATURA

1. Alam M, Ratner D (2001). Cutaneous squamous-cell carcinoma. N Engl J Med 344: 975-983.
2. Aszterbaum M, Beech J, Epstein EH Jr (1999). Ultraviolet light radiation mutagenesis of hedgehog pathway genes in basal cell carcinomas. J Invest Dermatol Symp Proc 4: 41-45.

3. Aszterbaum M, Rothman A, Johnson RL, Fisher M, Xie J, Bonifas JM, Zhang X, Scott MP, Epstein EHJr (1998). Identification of mutations in the human PATCHED gene in sporadic basal cell carcinomas and in patients with the basal cell nevus syndrome. *J Invest Dermatol* 110: 885-888.
4. Aurora AL, Luxenberg MN (1970). Case report of adenocarcinoma of glands of Moll. *Am J Ophthalmol* 70: 984-990.
5. Blessing K, McLaren KM, Morris R, Barr BB, Benton EC, Alloub M, Bunney MH, Smith IW, Smart GE, Bird CC (1990). Detection of human papillomavirus in skin and genital lesions of renal allograft recipients by in situ hybridization. *Histopathology* 16: 181-185.
6. Boyd AS, Shyr Y, King LEJr (2002). Basal cell carcinoma in young women: an evaluation of the association of tanning bed use and smoking. *J Am Acad Dermatol* 46: 706-709.
7. Bozdogan O, Erkek E, Atasoy P, Kocak M, Birol A, Caydere M (2002). Bcl-2-related proteins, alpha-smooth muscle actin and amyloid deposits in aggressive and non-aggressive basal cell carcinomas. *Acta Derm Venereol* 82: 423-427.
8. Brown CI, Perry AE (2000). Incidence of perineural invasion in histologically aggressive types of basal cell carcinoma. *Am J Dermatopathol* 22: 123-125.
9. Buettner PG, Raasch BA (1998). Incidence rates of skin cancer in Townsville, Australia. *Int J Cancer* 78: 587-593.
10. de Gruijl FR, Longstreth J, Norval M, Cullen AP, Slaper H, Kripke ML, Takizawa Y, van der Leun JC (2003). Health effects from stratospheric ozone depletion and interactions with climate change. *Photochem Photobiol Sci* 2: 16-28.
11. Dinehart SM (2000). The treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 42: 25-28.
12. Dixon AY, Lee SH, McGregor DH (1993). Histologic features predictive of basal cell carcinoma recurrence: results of a multivariate analysis. *J Cutan Pathol* 20: 137-142.
13. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin LH, Parkin DM, Whelan S (2000). *International Classification of Diseases for Oncology*. 3rd ed. World Health Organization: Geneva.
14. Gailani MR, Stahle-Backdahl M, Leffell DJ, Glynn M, Zaphiropoulos PG, Pressman C, Uden AB, Dean M, Brash DE, Bale AE, Toftgard R (1996). The role of the human homologue of *Drosophila patched* in sporadic basal cell carcinomas. *Nat Genet* 14: 78-81.
15. Giles GG, Marks R, Foley P (1988). Incidence of non-melanocytic skin cancer treated in Australia. *Br Med J (Clin Res Ed)* 296: 13-17.
16. Grant-Kels M. J.: *Color atlas of dermatopathology*, Informa Healthcare. New York, London, 2007: 191-208.
17. Green A, Battistutta D, Hart V, Leslie D, Weedon D (1996). Skin cancer in a subtropical Australian population: incidence and lack of association with occupation. The Nambour Study Group. *Am J Epidemiol* 144: 1034-1040.
18. Green A, Beardmore G, Hart V, Leslie D, Marks R, Staines D (1988). Skin cancer in a Queensland population. *J Am Acad Dermatol* 19: 1045-1052.
19. Guo HR, Yu HS, Hu H, Monson RR (2001). Arsenic in drinking water and skin cancers: cell-type specificity (Taiwan, ROC). *Cancer Causes Control* 12: 909-916.
20. Hanke CW, Wolf RL, Hochman SA, O'Brian JJ (1983). Chemosurgical reports: perineural spread of basal-cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 9: 742-747.
21. Kao GF (1986). Carcinoma arising in Bowen's disease. *Arch Dermatol* 122: 1124-1126.
22. Karagas MR (1994). Occurrence of cutaneous basal cell and squamous cell malignancies among those with a prior history of skin cancer. The Skin Cancer Prevention Study Group. *J Invest Dermatol* 102: 105-135.
23. Khanna M, Fortier-Riberdy G, Smoller B, Dinehart S (2002). Reporting tumor thickness for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Cutan Pathol* 29: 321-323.
24. Kim MY, Park HJ, Baek SC, Byun DG, Houh D (2002). Mutations of the p53 and PTCH gene in basal cell carcinomas: UV mutation signature and strand bias. *J Dermatol Sci* 29: 1-9.
25. Kubo Y, Murao K, Matsumoto K, Arase S (2002). Molecular carcinogenesis of squamous cell carcinomas of the skin. *J Med Invest* 49: 111-117.
26. Langard S, Rosenberg J, Andersen A, Heldaas SS (2000). Incidence of cancer among workers exposed to vinyl chloride in polyvinyl chloride manufacture. *Occup Environ Med* 57: 65-68.
27. Lear JT, Smith AG, Heagerty AH, Bowers B, Jones PW, Gilford J, Alldersea J, Strange RC, Fryer AA (1997). Truncal site and detoxifying enzyme polymorphisms significantly reduce time to presentation of further primary cutaneous basal cell carcinoma. *Carcinogenesis* 18: 1499-1503.
28. LeBoit E. P., Burg G., Weedon D., Sarasin A.: *Pathology and Genetics, Skin Tumours, WHO Classification of Tumours*, IARC Press, Lyon, 2006: 9-33.
29. Lerchin E, Rahbari H (1975). Adamantinoid basal cell epithelioma. A histological variant. *Arch Dermatol* 111: 586-588.
30. Lever W.: *Lever's Histopathology of the skin*, Ed. D.Elder.-9th Ed.-Philadelphia, 2005: 805-866.
31. Lo JS, Snow SN, Reizner GT, Mohs FE, Larson PO, Hruza GJ (1991). Metastatic basal cell carcinoma: report of twelve cases with a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 24: 715-719.
32. Lund HZ (1965). How often does squamous cell carcinoma of the skin metastasize? *Arch Dermatol* 92: 635-637.

33. Manstein CH, Gottlieb N, Manstein ME, Manstein G (2000). Giant basal cell carcinoma: a series of seven T3 tumors without metastasis. *Plast Reconstr Surg* 106: 653-656.
34. McCormack CJ, Kelly JW, Dorevitch AP (1997). Differences in age and body site distribution of the histological subtypes of basal cell carcinoma. A possible indicator of differing causes. *Arch Dermatol* 133:593-596.
35. Moller R, Reymann F, Hou-Jensen K (1979). Metastases in dermatological patients with squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 115: 703-705.
36. Motley R, Kersey P, Lawrence C (2002). Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 146: 18-25.
37. Nguyen M, Song S, Liem A, Androphy E, Liu Y, Lambert PF (2002). A mutant of human papillomavirus type 16 E6 deficient in binding alpha-helix partners displays reduced oncogenic potential in vivo. *J Virol* 76: 13039-13048.
38. Nguyen P, Vin-Christian K, Ming ME, Berger T (2002). Aggressive squamous cell carcinomas in persons infected with the human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol* 138: 758-763.
39. Ortonne JP (2002). From actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 146 Suppl 61: 20-23.
40. Rahbari H, Mehregan AH (1982). Basal cell epithelioma (carcinoma) in children and teenagers. *Cancer* 49: 350-353.
41. Ramdial PK, Madaree A, Reddy R, Chetty R (2000). bcl-2 protein expression in aggressive and non-aggressive basal cell carcinomas. *J Cutan Pathol* 27: 283-291.
42. Rippey JJ, Rippey E (1997). Characteristics of incompletely excised basal cell carcinomas of the skin. *Med J Aust* 166: 581-583.
43. Robinson JK, Dahiya M (2003). Basal cell carcinoma with pulmonary and lymph node metastasis causing death. *Arch Dermatol* 139: 643-648.
44. Rowe DE, Carroll RJ, Day CLJr (1992). Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 26: 976-990.
45. Sahl WJr, Snow SN, Levine NS (1994). Giant basal cell carcinoma. Report of two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 30: 856-859.
46. Sanchez R., Raimer S. S.: *Dermatopathology*, Landes Bioscience, USA, 2001: 209-234.
47. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B (2002). Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol* 147: 41-47.
48. Simeonova PP, Luster MI (2000). Mechanisms of arsenic carcinogenicity: genetic or epigenetic mechanisms? *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 19: 281-286.
49. Smith SP, Grande DJ (1991). Basal cell carcinoma recurring after radiotherapy: a unique, difficult treatment subclass of recurrent basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 17: 26-30.
50. Tellechea O, Reis JP, Domingues JC, Baptista AP (1993). Monoclonal antibody Ber EP4 distinguishes basal-cell carcinoma from squamous-cell carcinoma of the skin. *Am J Dermatopathol* 15: 452-455.
51. Turner RJ, Leonard N, Malcolm AJ, Lawrence CM, Dahl MG (2000). A retrospective study of outcome of Mohs' micrographic surgery for cutaneous squamous cell carcinoma using formalin fixed sections. *Br J Dermatol* 142: 752-757.
52. Uden AB, Zaphiropoulos PG, Bruce K, Toftgard R, Stahle-Backdahl M (1997). Human patched (PTCH) mRNA is overexpressed consistently in tumor cells of both familial and sporadic basal cell carcinoma. *Cancer Res* 57: 2336-2340.
53. von Domarus H, Stevens PJ (1984). Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases and review of 170 cases in the literature. *J Am Acad Dermatol* 10: 1043-1060.
54. Wang M, Cheng G, Sturla SJ, Shi Y, McIntee EJ, Villalta PW, Upadhyaya P, Hecht SS (2003). Identification of Adducts Formed by Pyridyloxobutylation of Deoxyguanosine and DNA by 4-(Acetoxymethylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone, a Chemically Activated Form of Tobacco Specific Carcinogens. *Chem Res Toxicol* 16: 616-626.
55. Wassberg C, Thorn M, Johansson AM, Bergstrom R, Berne B, Ringborg U (2001). Increasing incidence rates of squamous cell carcinoma of the skin in Sweden. *Acta Derm Venereol* 81: 268-272.
56. Weinstock MA (1994). Epidemiologic investigation of nonmelanoma skin cancer mortality: the Rhode Island Follow-Back Study. *J Invest Dermatol* 102: 6S-9S.
57. Weinstock MA (1997). Death from skin cancer among the elderly: epidemiological patterns. *Arch Dermatol* 133: 1207-1209.
58. Xie J, Murone M, Luoh SM, Ryan A, Gu Q, Zhang C, Bonifas JM, Lam CW, Hynes M, Goddard A, Rosenthal A, Epstein EHJr, de Sauvage FJ (1998). Activating Smoothed mutations in sporadic basalcellcarcinoma. *Nature* 391: 90-92.

ENGLISH

MORPHOLOGICAL AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE HEAD EPIDERMAL SKIN CARCINOMAS

Mijović M.¹, Mitić N.¹, Đerković B.¹, Filipović M.², Savić S.³, Leštarević S.³, Ilić A.⁴

¹ Institute of Pathology, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica, Serbia

² Surgical Clinic, KBC Priština, Gračanica, Serbia

³ Institute of Histology, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica, Serbia

⁴ Department of Preventive Medicine, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica, Serbia

SUMMARY

The most common skin malignant tumor of the epidermoid origin are basal cell (BCC) and squamous cell (SCC) carcinoma. They occur at the photoexposed parts of the body in 90% of cases and are directly associated with skin damage caused by long term exposure to UV rays, usually in older persons and light skin. Almost 65,000 people die annually in the world from their consequences. The most important link in preventing the occurrence of these tumors is prevention, but their early identification allows adequate surgical treatment with sparing surrounding tissue. The main objective of this paper is to examine the histopathological and clinical-morphological characteristics of BCC and SCC of the skin of the head. The analysis included 439 cancer (297 (67.7%) BCC, 126 (28.7%) SCK and 16 (3.6%) BCK + SCK), among which over 60% were diagnosed in men, usually in the seventh and eighth decade of life, with the highest incidence of BCC on the nose or on the skin of the upper half of the face and SCK on the lips or the skin of the lower half of face. All skin cancers of the head were more common on the right side. Clinical and morphological, most of the BCC were manifested by ulcerative form of average size 1.2cm and mixed histological type, and SCK by vegetative form of average size 1.55cm and histological grade I. The highest number of BCC and SCC was completely removed, in contrast to the combination of these two tumors among them in most cases the subsequent surgical intervention was necessary.

Keywords: basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, age, gender, localization.

DERMATOGLIFI, ZNAČAJ I PRIMENA

AUTORI

Đukić-Macut N., Filipović T., Mandić P.

¹ Institut za Anatomiju, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica

KORESPONDENT

NATAŠA ĐUKIĆ-MACUT

Medicinski fakultet Priština,
Kosovska Mitrovica, Srbija

✉ djukic.macut.natasa@gmail.com

SAŽETAK

Koža koja oblaže naše telo, ima ulogu školjke, tako da njen specifični "naborani" izgled odgovara grebenima. Tragovi koji ostaju na predmetima od "šara" na našim prstima zovu se otisci pratiju- dermatoglifi. Ove "šare" čine raznovrsne konfiguracije, karakteristične za svakog čoveka. Dermatoglifi su poligenetski determinisana svojstva, čiji izgled i brojnost određuju specifični geni. Obrasci kože su usko povezani sa strukturom nervnih završetaka u vrhovima prstiju. Što ukazuje na veoma preciznu povezanost u karakteristikama dizajna ljudskog mozga. Na osnovu toga možemo mnogo naučiti o nervnom sistemu, funkcijama, temperamentu i karakteru. Svedoci smo sve većeg značaja i primene dermatoglifa u svakodnevnom životu.

Ključne reči: koža, šare na koži, dermatoglifi.

UVOD

Čovek, kao deo prirode, je i deo složenog sistema, koji raste, razvija se i ima za cilj opstanak i održavanje svoje vrste. U odnosu na prirodu čovek se mnogo brže menjao tokom svoje evolucije.

Ruke i noge su bili "stalni izvršioци" funkcija, i stalno bili u kontaktu sa prirodom, pa su i pretrpeli najveće promene. Pri svojim prvim oblikovanjima grnčarskih predmeta čovek je ostavio tragove na njima. Tragovi koji ostaju na predmetima od "šara" na našim prstima zovu se otisci prstiju. Jedinstveni su za svakog čoveka. Na osnovu arheoloških istraživanja utvrđeno je da se za otiske prstiju znalo još u praistorijsko doba. U Kanadi je 1892. god. na stenama Kejm-Kojik mesto Lake nađena isklesana ruka sa crtežima papilarnih linija na prstima i šaci kao izraz magijske moći šara. Veoma dugo, otisak prsta se koristio za identifikaciju, a u policijsko ispitivanje prvi ga je uveo 1925. godine Ivan Vučetić u Argentinu.

Kada osoba nešto dotakne, otisak ostane, zato što znojne pore duž kožnih brazda vrha prsta ostavljaju svoj trag. Kroz znojne žlezde se konstantno luči mala količina znoja, zbog čega je ne moguće ne ostaviti otisak. Znoj sadrži 99% vode, koja kada ispari, ostavlja tragove soli, amino kiselina, masti. Te otiske čini niz različitih neravnina, udubljenja i ispupčenja. Ovaj niz neravnina pravi razne oblike šara na prstima, dlanovima i stopalima.

Koža, koja oblaže naše telo, ima ulogu školjke, tako da njen specifični "naborani" izgled odgovara grebenima. Školjke su karakteristični jedinstveni obrasci za svakog pojedinca i nepromenljivi su tokom svog života. Koža i njena površina u anatomskom smislu je nejednake debljine na pojedinim delovima tela. Ove "čune brazde"

i brežulci čine raznovrsne konfiguracije, karakteristične za svakog čoveka.

Nauka koja proučava kožu i njene fiziološko-figurativne oblike koje stvaraju kožni grebeni na prstima ruku, nogu i na dlanovima i tabanima zove se Dermatoglifyka. Potiče od grčke reči derma-koža, i glyfe- urez.

Dermatoglifi su poligenetski determinisana svojstva. Već u šestoj i sedmoj nedelji intrauterinog života nazire se njihov embrionalni razvoj, a potpuno se formiraju do 21. nedelje intrauterinog života (Holt, 1968), i nakon toga se ne menjaju. Karakteristične su tri osnovne vrste crteža: luk (brežuljak, arch, bogen), petlja (loop, schleife, boucle) i kotur (whorl, wirber, tourbillon).

Faktori koji određuju izgled i vrstu dermatoglifa, su specifični geni, kao i sile rasta koje utiču na diferencijaciju dermatoglifa tj. određuju njihov oblik i učestalost na distalnim delovima gornjih i donjih ekstremita. Zato su dermatoglifi pokazatelji fenotipskih osobina čoveka u ranom intrauterinom dobu. (Davidović, 1980). Fenotip potomci nikada ne nasleđuju u gotovom obliku od roditelja, već on individualno nastaje, i uvek odražava uslove sredine u kojoj se razvija. Međutim determinantu svake posebne grupe svojstava potomci obavezno zajednički nasleđuju što predstavlja kolektivno nasleđe.

I danas se bavimo istraživanjem populacija, jer se različite populacije razlikuju po broju i vrsti crteža. Na osnovu analize dermatoglifa mogu se pratiti migracije, izolovane populacije kao otoci, zatim zatvorene planinske doline, rezervati, jer se mogu zbog genetskog "drifta" razlikovati i od osnovne populacije od koje potiču.

Dermatoglifi se razlikuju i kod polova, pa se oni koriste i kod određivanja nepravilnosti polnih hromozoma (Turner, Klinefelter). Svaki hromozom sadrži veći broj gena. Gen predstavlja "n-ti" deo DNK hromozoma, u

kome je genetičkim kodom utvrđen redosled amiokiselina u polipeptidnom lancu. Upravo zbog toga dermatoglifi se koriste i kao pomoćno sredstvo za određivanje očinstva i zigotnost blizanaca. Već, početkom prošlog veka utvrđeno je kako su dermatoglifi značajni za identifikaciju hromozomskih oštećenja i sličnih malformacija.

I u oblasti medicine dermatoglifi su našli svoju primenu. "Dobar stručnjak može da otkrije različite bolesti upravo na osnovu crteža na koži prstiju" kaže neurofiziolog Nikolaj Bogdanov. U proučavanju bolesti nepoznate etiologije, došlo se do saznanja da mogu biti poligenetski uslovljene. Mnogo kasnije se to potvrdilo DNK analizom i otkrilo se nekoliko genetskih markera za pojedine bolesti. Istrživanja pokazuju da različite vrste karcinoma (pluća, grkljana, tiroidne žlezde, želudca, dojke, Basauri i saradnici. 1975) dovode do zaključka da su se grupe bolesnika uvek razlikovale od kontrolne grupe, ali i od grupe bolesnika sa psihičkim poremećajima šizofrenija, (Petković, 1976), manična depresivna psihoza, autizam granični poremećaj ličnosti (Božičević, 1976).

Baveći se analizom dermatoglifa, naučnici su došli do saznanja ,da vrlo često supružnici (muž, žena) imaju slične "šare" na prstima i dlanovima, što se objašnjava da "šare" govore o određenom skladu psiholoških osobina. Obrasci kože su usko povezani sa strukturom nervnih završetaka u vrhovima prstiju. Što ukazuje na veoma preciznu povezanost u karakteristikama dizajna ljudskog mozga. Na osnovu toga možemo mnogo naučiti o nervnom sistemu, funkcijama, temperamentu i karakteru.

Laboratorija sportske antropologije Ruskog naučnog instituta fizičke kulture i sporta zadnjih petnaestak godina izučava dermatoglifiku najpoznatijih sportista svoje zemlje. Dr. bioloških nauka Tamara Abramova je iznela podatak da su prostije "šare" kod sprintera i onih sportista koji se bave lakšom atletikom, zato što su to sportisti koji moraju postići rezultat za kratko vreme. Komplikovanije "šare" nalazimo kod onih sportista gde je potrebna složena kordinacija pokreta. To su sportisti koji se bave rvanjem, boksom i slično. Što sportista ima više komplikovanih šara na koži prstiju, to nam ukazuje da je on izdržljiviji i može da se bavi onim sportskim disciplinama gde su najveći naponi.

ZAKLJUČAK

Dermatoglifika kao posebna nauka, grana anatomije u svetu se danas mnogo koristi kako u kriminalistici, tako i u sudsko-medicinskoj praksi, ali isto tako možemo reći da na mala vrata ulazi u sve oblasti medicine.



Slika 1. Digito-palmarni otisak

LITERATURA

1. Antigević D., Rudan P., Pečina M., Kovačić S., Becić V.: Analysis of quantitative digitopalmar dermatoglyphic traits in children with idiopathic scoliosis, 1977.
2. Božičević D.: Dermatoglifi u proučavanju mentalne nedovoljne razvijenosti, doktorska disertacija, Medicinski fakultet sveučilišta u Zagrebu, 1981.
3. Boljević N.: Dermatoglifika i neke genetske karakteristike crnogorke populacije, 1986.
4. Davidović: Biologija, Medicinska knjiga, Beograd, 1980.
5. Djukić- Macut N.: Dermatoglifi kao genetski markeri stanovništva na Kosmetu, magistarski rad, Medicinski fakultet Priština, 1996.
6. Duančić V.: Osnovi histologije čoveka, Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb, 1983.
7. Popović S. i saradnici: Histologija, Medicinska knjiga, Beograd 1984.
8. Miličić J.: Dermatoglifi danas i sutra, IV Slovenski kongres preventivne medicine, Portorož, Slovenija, 2007.

DERMATOGLYPHS, THE IMPORTANCE AND APPLICATION**Đukić-Macut N., Filipović T., Mandić P.**¹ Institute of Anatomy, Faculty of Medicine, Pristina- Kos.Mitrovica**SUMMARY**

The skin that covers our body has the role of the shells, so its specific "wrinkled" look corresponds the reefs. The traces that remain on the subjects of "pattern" on our fingers called fingerprints-dermatoglyphs. These "patterns" consisting of various configurations, characteristic of every man. Dermatoglyphs are polygenic determined properties, whose appearance and the number of identified specific genes. Forms skin are closely related to the structure of nerve endings in the fingertips. Indicating a very precise correlation characteristics in the design of the human brain. Based on this, we can learn much about the nervous system functions, temperament and character. We are witnessing the increasing importance and application of dermatoglyphics in everyday life.

Keywords: skin, patches on the skin, dermatoglyphs.

TERAPIJSKI MODALITETI TWIN TO TWIN TRANSFUZIONOG SINDROMA

AUTORI

Šulović N.¹, Marjanović S.¹, Šulović Lj.², Jovanović M.³, Lukač A.⁴

¹ Klinika za Ginekologiju i Akušerstvo - Medicinski fakultet Priština

² Klinika za Pedijatriju - Medicinski fakultet Priština

³ Zdravstveni centar Gnjilane

⁴ Zdravstveni centar Rozaje

KORESPONDENT

NENAD ŠULOVIĆ

Medicinski fakultet Priština,
Kosovska Mitrovica, Srbija

✉ sulovic@ptt.rs

SAŽETAK

Twin to twin transfusion sindrom (TTTTS) se javlja u oko 10% svih monohorionskih blizanačkih trudnoća, i ako ne bude prepoznat i adekvatno tretiran, povezan je sa visokom stopom morbiditeta i mortaliteta. Transfuzija krvi iz jednog ploda (donor) ka drugom (recipijent) preko placentalnih vaskularnih anastomoza je u osnovi čitave etiologije TTTTS. Blizanac donor postaje hipovolemičan i oliguričan, sa razvojem oligohidroamniona i visokim stepenom restrikcije u rastu, dok je blizanac recipijent hipervolemičan sa mogućim razvojem hidropsa, poliuričan, sa prisutnim polihidramnionom. TTTTS se može tretirati medikamentozno, serijskim amniocentezama (bilo da uključuju samo amnioderivaciju ili su kombinovane sa septostomijama), fetoskopskim laserkoagulacijom komunikacijskih krvnih sudova ili selektivnim fetocidom. Obrazloženje za smanjenje velike količine amniotske tečnosti je u prevenciju preterminskog porođaja zbog prerastegnutosti uterusa uzrokovanog polihidramnionom i da poboljša fetalnu cirkulaciju redukujući pritisak na horionsku ploču. Sa druge strane cilj laser terapije je da okluzijom vaskularnih anastomoza prekinu međublizanačku razmenu krvi. Pokazalo se da je laserska terapija povezana sa povećanjem stepena preživljavanja i redukcijom neuroloških komplikacija u komparaciji sa amnioredukcijom. Ali ova vrsta tretmana je rezervisana za visoko specijalizovane zstanove sa obučanim kadrovima, tako da serijska primena amniocenteza ostaje metoda koja je za sada u širokoj primeni. Optimalna terapija trudnoća komplikovanih TTTTS je još uvek kontroverzna.

Ključne reči: amniocenteza, septostomija, amnioredukcija, selektivni fetocid, fetalno i neonatalno preživljavanje, laserska terapija, neurološki morbiditet, twin to twin transfuzion sindrom

UVOD

Precizno određivanje zigociteta i horioniciteta je najvažniji korak za odgovarajuće vođenje multiplih trudnoća. Monohorijati-monoamniati su praćeni velikom stopom mortaliteta (50%), potom slede monohorijati-diamniati (26%) i dihoriati-diamniati (9%). Mortalitet je još veći pre 24-te nedelje gestacije [5]. Povećanje stepena mortaliteta kod monohorionske placencije uzrokovano je pojavom aberantne vaskularne komunikacije u placenti koja vodi razvoju twin to twin transfuzionog sindroma. U monoamnionskih blizanaca rizik je još veći zbog mogućnosti upetljavanja pupčane vrpce. Monohorionski blizanci su prema tome u većem riziku od prematuriteta, intrauterine smrti i neuroloških oštećenja praćeno komplikacijama usled transfuzijskog sindroma [3,4].

MEDIKAMENTOZNA TERAPIJA

Pokušano je sa nekim empirijskim medikamentoznim terapijama. Međutim, ni za jednu nije dokazano da je efikasna. Sa idejom da će poboljšati srčanu funkciju recipijenta, korišćena je maternalna terapija digoxinom, koja je imala anegdotalni uspeh [12]. Kako god, sposob-

nost digoxina da prođe placentu i stigne do recipijenta u terapijskim koncentracijama, posebno u prisustvu hidropsa, je diskutabilna. Indometacin za kontrolu polihidramniona kod recipijenta je kontraindikovano u smislu egzacerbirajućeg efekta na već kompromitovanu renalnu funkciju donora.

Agresivan tretman je mnogo uspešniji nego konzervativni, medikamentozni postupak. Dugogodišnji najčešće primenjivan postupak bila je primena amnioderivacije (amniodrenaže, amnioredukcije) amniotskog prostora kod recipijenta serijskim amniocentezama [2].

AMNIOREDUKCIJA (AMNIODERIVACIJA, AMNIODRENAŽA)

Serijska amnioredukcija koja se koristi za normalizaciju volumena amniotske tečnosti svakako je najjednostavnija i najdostupnija od svih metoda, koje se danas koriste u tretmanu TTTTS. Najočigledniji mehanizam delovanja amnioredukcije je smanjenje volumena tečnosti, čime se redukuje rizik od preterminskog porođaja i PPROM-a. Pacijenti sa polihidramnionom imaju povišen amniotski pritisak i njegova redukcija je povezana sa poboljšanjem fetalnog stanja. Redukcija pritiska na horionsku ploču i pupčanik mogla bi imati ulogu u balansu

međublizanačke razmene kroz placentalne vaskularne anastomoze. Polihidramnion je udružen sa narušenom utero-placentnom perfuzijom, što se može i pretpostaviti iz obrnute korelacije između stepena hidramniona i pogoršanja gasnih analiza u fetalnoj krvi. Izgleda da amnioredukcija pokazuje veoma brz efekat na fetalnu hemodinamiku, jer posle nje dolazi do značajnog smanjenja rezistencije u cerebralnim krvnim sudovima. Amnioredukcija dovodi do 74% povećanja uterinog arterijskog protoka, što sugerise dalji mehanizam kojim amnioredukcija pozitivno deluje. Paradoksalno, pretermijska ruptura plodovih ovojaka (PPROM) u TTTTS može poboljšati ishod sličnim mehanizmom.

Amnioredukcija je indikovana kada je indeks amnionske tečnosti (AFI) >40cm, ili kada je najdublji vertikalni džep >12cm, što predstavlja granicu za povišen amnionski pritisak. Svaki litar tečnosti smanjuje AFI za oko 10cm. Ranije, cilj je bio smanjenje AFI na <25cm, ali sve više se traže vrednosti od <15, ili <10cm, u pokušaju da se prolongiraju razmaci između procedura. Iako do rezolucije polihidramniona ponekad može doći već posle jedne amnioredukcije, obično je potrebno više njih. Sa procedurom udruženi rizici su PPROM (oko 6%), horioamnionitis i placentalna abrupcija, mada su incidence niske. Objavljene studije pokazuju veliku varijabilnost uspeha i kreću se u rasponu od 18% do 83%, zavisno od gestacione starosti, volumena uklonjene tečnosti, nalaza Dopplera, prisustva hidropsa. U retrospektivnoj analizi slučajeva sa ozbiljnim TTTTS pre 28. nedelje gestacije, serijske amnioredukcije dovele su do poboljšanja perinatalnog preživljavanja, na 60% (za razliku od <20% bez tretmana), što uključuje u 50% oba, a u 20% jednog živog blizanca. Međutim, u polovini tretiranih trudnoća još uvek imamo bar jedan smrtni perinatalni ishod, dok se neurološke lezije nalaze ultrasonografskim pregledom u 18% preživelih. Veoma je važna činjenica da amnioredukcije iako kontrolišu polihidramnion, ne utiču na uzročnu patofiziologiju TTTTS - naime, ostaje visok rizik da će perzistirajući komunikacioni krvni sudovi omogućiti hronični, ili akutni hemodinamski disbalans između fetusa, posebno ukoliko jedan umre in utero. Broj amniocenteza i volumen drenirane amnionske tečnosti zavisi od veličine polihidramniona, stepena fetalne ugroženosti i simptoma trudnoce.

Mogući mehanizam delovanja serijskih amniodrenaža je:

- Restauracija oblika posteljice sa recentriranjem izlaznih tačaka spiralnih arterija u placentalnim lobulusima
- Ponovno otvaranje kompenzatornih veno-venskih anastomoza sa niskim pritiskom.

Amniodrenaže, međutim, samo privremeno pravljaju simptome i mnoge se komplikacije i ne menjaju niti prekidaju patološki lanac odgovoran za nastalo stanje. Perinatalno preživljavanje sa amnioderivacijama kreće se oko 61% +/- 22%. Ipak, rizik od ozbiljnih hroničnih hendikepa ostaje u 19% +/- 5% 13,14,17.

SEPTOSTOMIJA

Cilj septostomije je da dozvoli višku tečnosti iz recipijentovog amnionskog prostora da pređe u donorov prostor, gde putem absorpcije i gutanja može redukovati posledice oligo/polihidramniona i ponovo uspostaviti euvolemiju kod donora. Metoda se pojavila posle slučaja nenamernog punkcionog oštećenja interamnionske mem-

brane u TTTTS, što je bilo praćeno normalizacijom volumena amnionske tečnosti u oba amnionska prostora i poboljšanjem Dopplera i rasta kod donora. Relevantno je i to da TTTTS redak kod monoamnionskih blizanaca, koji imaju sličnu incidence placentalnih anastomoza, ali nemaju interamnionsku membranu.

Saade i saradnici su u svojoj ranoj studiji punkcije septuma sa iglama 20g do 22g kod 12 slučajeva (od kojih je 9 podvrgnuto septostomiji bez amnioredukcije), objavili ukupnu stopu preživljavanja od 83% [16]. Kasnije manje studije su objavile sličnu stopu preživljavanja od 71% kod pacijenata tretiranih septostomijom (nasuprot 64% tretiranih amnioredukcijom), sa trendom ka boljem dvostrukom preživljavanju kod amnioredukcija (57% nasuprot 43%) [17]. Drugi autori su objavili lošije rezultate kod septostomija, uprkos relativnom poboljšanju amnionskih volumena, većinom zbog PPROM-a i pretermijskog porođaja. Pošto je septostomija u manjim serijama i prikazima slučajeva udružena sa srednjom stopom fetalnog preživljavanja od 78%, multicentrična randomizirana kontrolisana studija je poredila septostomiju nasuprot amnioredukciji. Objavljeni rad u formi abstrakta nije pokazao razlike u ukupnom preživljavanju (70%) [18]. Međutim, jedna objavljena korist bila je smanjenje potrebe za ponovljenim procedurama kod septostomije (40% nasuprot 70% za amnioredukcije). U tehničkom smislu Nd:YAG laser može biti upotrebljen kao alternativa iglama u pravljenju defekta na interamnionskoj membrani, mada bez ikakvih posebnih prednosti. Ova intervencija ima makar samo teoretski rizik od komplikacija kao što su amniotic band i upetljavanja pupčanika, kroz prošireni defekt na interamnionskoj membrani, mada je rupa koja se napravi obično mala (mikroseptostomija).

Uprkos dobrim efektima, teško je shvatiti kako septostomija utiče na fundamentalnu transfusionu osnovu bolesti. U svetlu ovoga, kompjutersko modelovanje je pokazalo da stapanje dva amnionska kompartmana, kako bi se omogućilo gutanje redistribuirane tečnosti od strane donora, ima minimalan efekat na donorov volumen krvi ili rast.

PLACENTNA HIRURGIJA

Skorašnji napredak u tretmanu TTTTS podrazumeva upotrebu fetoskopa i laserske koagulacije u cilju prekida placentalnih vaskularnih komunikacija između blizanaca, koje bi mogle predstavljati osnovni mehanizam sindroma [11].

LASERSKA ABLACIJA

Laserska ablacija je jedini terapijski modalitet koji je usmeren na primarnu bazu bolesti - prekid međublizanačke transfuzije. Laserska ablacija podrazumeva fotokoagulaciju anastomoza između dve horionske cirkulacije, pod direktnom vizualizacijom. Tipično, endoskop se plasira transabdominalno u uterusnu šupljinu, pod ultrazvučnom kontrolom, a Nd: YAG laser se aplikuje kroz 400 do 600 mikro m optički fiber, koji je uveden sa strane.

NESELEKTIVNA LASERSKA ABLACIJA

U ovoj tehnici, radi se ablacija svih sudova koji se približavaju ili prolaze membrane između blizanaca. Us-

peh je ograničen. Ville i saradnici su izveli lasersku ablaciju placentalnih anastomoza u seriji od 132 pacijenta sa ozbiljnim TTTTS, prosečne gestacione starosti od 21 nedelje. Ukupna stopa fetalnog preživljavanja je bila 55%, a procenat trudnoća sa bar jednim preživelim fetusom je bio 73% [19]. De Lia je objavio seriju od 74 pacijenta, sa ukupnim preživljavanjem od 69% i 82% trudnoća sa bar jednim živim blizancem, mada je 7 pacijenata isključeno iz studije zbog pre- ili intraoperativnih komplikacija²⁰. Meta analiza TTTTS koji se prezentuje pre 28. nedelje gestacije, zaključila je da su rezultati neselektivne laserske ablacije slični serijskim amnioredukcijama, sa ukupnom stopom preživljavanja od 58% i sa bar jednim živim blizancem u 74% nasuprot 70% trudnoća.

Verovatno objašnjenje nemogućnosti poboljšanja preživljavanja sa neselektivnom laserskom ablacijom je da, obzirom da međublizanačka membrana ima malo veze sa vaskularnim središtem između dve fetoplacentne cirkulacije, veliki broj ne-anastomozirajućih krvnih sudova bude takođe obliterisan i dolazi do devitalizacije nekih normalnih kotiledona. Ekstenzivni placentalni insulti su u skladu sa postpartalnim nalazima placentalne nekroze celom debljinom placente. Takav insult je štetniji za donora. Ovo objašnjava visok procenat fetalnog gubitka, koji je povezan sa ovom procedurom. U prvim serijama taj gubitak je bio 42%, da bi kasnije pao na 15-20% [7]. Osim toga, 2/3 donora umire, ukoliko je AEDF prisutan pre upotrebe lasera. Druge komplikacije podrazumevaju PPRM, horioamnionitis, pretermijski porođaj, nastavak ili čak obrnuti TTTTS. Retki nalazi uključuju aplaziju kože, nekrozu ekstremiteta, amniotic band, mikroftalmiju. Anegdotalno se spominju slučajevi maternalnih komplikacija, kao što su edem pluća, adultni respiratorni distress sindrom i maternalna smrt, mada učinak lasera nije baš jasan [8].

SELEKTIVNA LASERSKA ABLACIJA

Kako bi minimizirali visok procenat fetalnih gubitaka tokom neselektivne laserske ablacije, nekoliko grupa je razvilo selektivnu fotokoagulaciju, tretirajući samo AVA uključene u transfuziju donor-recipient. Krvni sudovi blizu interblizanačke membrane su pažljivo pregledani endoskopski, kako bi se identifikovale AVA. Sve AVA, uključujući i one reverzne od recipienta do donora, su fotokoagulirane, kako bi se prevenirala reverzija transfuzionog fenotipa. Konfiguracija anastomoza može biti varijabilna, čineći identifikaciju izazovom; posmatrajući u ovom svetlu, endoskopska identifikacija AVA nije kvalitetnija i bolja u odnosu na zlatni standard placentalnih injekcionih studija. Vizualno pretraživanje pod optimalnim ex-vivo uslovima identifikuje samo 2/3 AVA, koji se prikazuju pomoću placentalne injekcije. AVA mogu biti identifikovani in vivo pomoću kolor Doppler-a i 3D ultrazvuka, što može olakšati planiranje selektivne laserske ablacije i rezultirati u kraćem vremenu intervencije, mada senzitivnost ove tehnike, prema dostupnim podacima ostaje <50%.

Brojni su tehnički izazovi sa oba tipa laserskog tretmana. Pristup prednjoj lokalizaciji placente je poseban problem. Laterelni pristup, upotreba fleksibilnog instrumentarija i čak i minilaparotomija za inserciju instrumenata direktno u uterus, korišćeni su u nastojanju da se prevaziđe ovaj problem. Pristup može biti olakšan i adekvatnom maternalnom anestezijom, kao što je

epiduralna opšta, mada sve grupe autora ne smatraju da je ovo neophodno. Prethodna septostomija može povremeno olakšati pristup do horionske ploče problematične zbog horioamnionske separacije, dok intraamnionsko krvavljenje kao posledica disrupcije krvnih sudova, može zahtevati amnioexchange kako bi se uspostavila vidljivost.

Tretman je praćen poboljšanjem fetalne hemodinamike, uključujući uspostavljanje normalnog protoka kroz ductus venosus kod recipienta i normalan protok kroz umbilikalnu arteriju kod donora. Međutim, donor može pokazati znake prolaznog hidropsa, što može biti rezultat normalizacije prethodno hipodinamičke cirkulacije. Oko 13% pacijenata zahteva ponovljenu proceduru. Objavljen je i slučaj superselektivne laserske ablacije, koja je identifikovala i izvršila ablaciju samo jedne donor-recipient AVA. Kako god, kada se uradi selektivna ablacija anastomoza od donora ka recipientu, potrebno je imati u vidu mogućnost reverznog TTTTS duž rezidualnih anastomoza usmerenih od recipienta ka donoru [9,10].

Koristeći selektivni laser, Quintero i saradnici su objavili preživljavanje bar jednog blizanca u 83% pacijenata, nasuprot 61% u grupi sa neselektivnom procedurom i 67% u grupi sa serijskim amniocentezama, koje su obavljene u istom centru²¹. Slično tome, Hecher i saradnici su pokazali poboljšanu stopu preživljavanja od 68% sa selektivnom ablacijom (nasuprot 61% u neselektivnoj grupi i 51% u grupi sa amnioderivacijama), sa preživljavanjem bar jednog fetusa u 81% (nasuprot 79% i 60%) [22]. Međutim, preživljavanje oba fetusa u samo 54% slučajeva, govori da čak i kada su nam na raspolaganju najbolje terapijske opcije, gotovo polovina ugroženih trudnoća još uvek izgubi jedan ili više fetusa.

U svetlu neuroloških sekvela, Quintero sugeriše da selektivna laserska ablacija vodi u smanjenje incidence neurološkog morbiditeta (4% naspram 24% u neselektivnoj grupi), mada ne pravi razlike između ultrazvučnih kranijalnih abnormalnosti i neurološkog hendikepa²¹. Hecher takođe sugeriše manju incidencu abnormalnog ultrasonografskog nalaza sa selektivnom ablacijom (6%, nasuprot 18% u grupi sa amnioredukcijom) [22]. Međutim, zvanično praćenje neurološkog razvoja 89 preživelih od TTTTS u periodu 14 do 33 meseca, od strane iste grupe, pokazalo je incidence od 22% neuroloških sekvela kod selektivne laserske grupe, uključujući i incidence cerebralne paralize od 11% [22]. Incidenca je bila slična i kod donora i kod recipienta. Međutim, bila je povećana kod samo jednog preživelog posle intrauterine smrti drugog (27% nasuprot 8% kod oba preživela), u kom slučaju je bilo verovatnije da bude kod recipienta (23% nasuprot 14% kod donora), kao i u poređenju sa dvostrukim preživljavanjem (3% kod recipienta, nasuprot 13% donora). U odsustvu formalnog dugoročnog neurološkog praćenja, Ville i saradnici su objavili naizgled nisku stopu neuroloških oštećenja od 4%, za neselektivni laser [21]. Kasnije detaljno praćenje iste grupe, u periodu od 6 meseci i 3 godine, pokazalo je incidencu cerebralne paralize od 9%. Uzimajući u obzir sve podatke, izgleda da je incidenca cerebralne paralize sa neselektivnim i selektivnim laserom komparabilna sa ukupnim incidencom cerebralne paralize kod TTTTS (8%), što se kosi sa stavom o poboljšanju neurološkog ishoda sa laserskom terapijom [23].

SELEKTIVNI FETICID

Za razliku od drugih tretmana koji pokušavaju da spasu oba ploda, selektivnim fetioidom jedan fetus se ubija ligacijom pupčanika, kako bi se povećale šanse za preživljavanje drugog. U početku, fetioid je bio rezervisan za slučajeve gde drugi tretmani nisu uspeali, posebno tamo gde je jedan fetus smatran preterminalnim. U poslednje vreme, ova metoda je ponuđena pacijentima sa ozbiljnim TTTS (stepen III ili IV), kao alternativa selektivnoj laserskoj ablaciji, sa premisom da je bolja dobra prognoza za jednog, nego dubiozna prognoza za dva fetusa. Kada se donese odluka, ostaje pitanje - koji fetus eliminisati? U početku biran je donor, zbog pretpostavke da donor sa AEDF ima defektnu placentaciju, koja će loše uticati na dalji intrauterini život. Pored toga, smatralo se da je manje verovatno da će recipijent da iskrvari u donora, protiv AVA smeru transfuzije. Ispostavilo se da su obe pretpostavke pogrešne. Postproceduralno preživljavanje i brzina rasta pošteđenog recipijenta i donora bile su slične, čineći i donora i recipijenta podjednako odgovarajućim za ligaciju pupčanika. Treba dodati i to da se preproceduralne Doppler abnormalnost normalizuju postproceduralno kod donora koji preživi. Današnji podaci ukazuju da bi recipijent mogao biti bolji kandidat za terminaciju, iz više razloga. Tehnički, ciljanje pupčanika u amnionskoj kesi recipijenta sa polihidramnionom je lakše. Može se napraviti okluzija pupčanika dalje od uterinog zida, čime se smanjuje rizik od povrede majke. Recipijenti imaju veću verovatnoću da razviju hidrops i srčanu disfunkciju i mogu imati veću incidence neuroloških sekvela. Ostaju indikacije za selektivni fetioid donora u slučaju oštećenja mozga ili srčanog defekta kod donora ili povećane debljine pupčanika kod recipijenta (>26 nedelja, ili hidrops), što okluziju pupčanika može činiti problematičnom. Mana odabira donora je da se često mora raditi amnioinfuzija, kako bi se pupčanik učinio dostupnim [24].

Koja god tehnika da se koristi, moramo biti sigurni da su svi krvni sudovi pupčanika okludirani, jer propust u tom smislu može voditi u akutnu međublizanačku transfuziju. Tehnika ultrasonografski vođene sklerozantne injekcije okludira samo jedan krvni sud, što objašnjava stopu neuspeha od 67%, za upotrebu alkohola ili enbukrilata. Laserska koagulacija pupčanika obično nije upotrebljiva posle 18 do 20 nedelje, zbog visoke stope neuspeha, koji je posledica većeg promera krvnih sudova. Korišćen je i fetoskopski pristup, kako bi se stavio šav (ligature) na krvni sud, sa stopom uspeha od 84%. Ukupno preživljavanje (surviving twin) sa fetoskopskom ligacijom suturom pupčanika je 63% do 71%, sa pridruženim rizikom od preterminske ruptur membrane koja ide do 30% ili 40%. Ligiranje pupčanika šavom, takođe može u potpunosti biti urađeno pod kontrolom ultrazvuka.

Danas je najprihvatljivija metoda selektivnog fetioida u MC blizanačkim trudnoćama, jednostavni ultrasonografski kontrolisani pristup sa bipolarnom dijatermijom. Jedan 3,3mm port se uvodi u amnionsku šupljinu, pod lokalnom anestezijom, a zatim 3mm bipolar diathermy forceps uvodi pod kontrolom ultrazvuka, kako bi uhvatio slobodnu vijugu pupčanika, daleko i od fetusa i od uterinskog zida. Serijski se aplikuju koagulacije trajanja oko 60 sekundi, koristeći po potrebi pojačanu snagu (20 do 50W), dok ne prestane bubbling. Prekid cirkulacije se verifikuje Doppler-om. Procedura je uspešna u okluziji pupčanika, kratko traje, preživljavanje drugog blizanca

je 76% do 93% i niža je incidence PPROM-a. Važan aspekt ove procedure je, naravno, etičko pitanje njegove primene u trudnoćama starijim od 24 nedelje gestacije [25].

Nova, nedavno razvijena procedura intersticijalnog lasera je korisna za selektivnu terminaciju u ranom drugom trimestru (<16 do 17 nedelja). Ova tehnika podrazumeva ultrazvučno kontrolisano uvođenje 20G igle u abdomen selektovanog blizanca blizu vitelinskih arterija i intrahepatične vene. Zatim se uvodi kroz iglu 400mm do 600mm laserski fiber, prodire 4mm iznad vrha igle i kratak burst Nd:YAG lasera (10 do 20W) se ispaljuje, dok taj deo ne postane intenzivno ehogen. Prekid umbilikalne cirkulacije se potvrđuje Doppler-om. Veština operatora je komparabilna sa onom koja je potrebna za druge intrauterine procedure iglama. Druge prednosti su smanjenje rizika za preživelog blizanca, zahvaljujući ograničenosti bilo kakve hemoragije na unutrašnjost tela selektovanog blizanca, kao i mogućnost primene procedure u ranog gestaciji, posebno imajući u vidu činjenicu da se sve više ovih slučajeva dijagnostikuje rano u II trimestru. Međutim, potpuna koagulacija svih krvnih sudova pupčanika unutar fetalnog abdomena može biti teška i zbog toga se ova metoda ograničava na rane gestacije. Mi trenutno koristimo intersticijalni laser pre 16 do 17. nedelje, bipolarnu koagulaciju pupčanika do 27. nedelje, a posle toga selektivni fetioid se retko izvodi pomoću ultrazvučno vođene ligacije šavom [26,27].

TRETMAN JEDNE FETALNE SMRTI

U slučaju smrti jednog blizanca, može doći do rešenja problema TTTS, ali je neophodan pažljiv monitoring preživelog blizanca, u smislu detekcije akutnih transfuzionih sekvela [4]. Rađene su analize fetalne krvi, posle kojih su davane intrauterine transfuzije, u cilju poboljšanja fetalnog preživljavanja i možda redukcije neuroloških sekvela kod preživelog. Međutim, izgleda da urgentna transfuzija kasni u prevenciji neuroloških sekvela i može voditi u povećanje preživljavanja fetusa sa oštećenjima mozga. Takođe, promptni porođaj ne poboljšava ishod za preživelog blizanca, verovatno zbog toga što je insult već delovao. Za razliku od ovoga, konzervativni tretman sa ultrasonografskim praćenjem i upotrebom magnetne rezonance, omogućava detekciju ozbiljnih neuroloških oštećenja. Abnormalni kranijalni ultrasonografski nalazi se javljaju u oko 50% preživelih. Kada monitoring ukazuje na visok rizik od neuroloških sekvela, može se razmišljati o terminaciji trudnoće. Naravno, jasno je da je prevencija intrauterine smrti jednog blizanca i sekvela najbolji put; tako je pažljivi monitoring TTTS trudnoća krucijalan u omogućavanju dijagnostike preteće (neposredne) smrti, pre nego same fetalne smrti [29]. Kada preči intrauterina smrt, porođaj, laser ili barem okluzivni fetioid mogu prevenirati ove razarajuće komplikacije. Konačno, uprkos sporadičnim prikazima subkliničke koagulopatije kod majki, posle intrauterusne smrti jednog blizanca, nema dokaza koji bi implicirali diseminovanu intravaskularnu koagulaciju, kao sekvelu intrauterine smrti jednog MC blizanca [28].

ZAKLJUČAK

Randomizirane kontrolisane studije (RTC) - Komparacija ishoda različitih terapijskih modaliteta je teška bez RTC. Dve takve studije su kompletirane. Saade i

saradnici u svojoj multicentričnoj RTC porede serijske amnioredukcije sa septostomijom - nema razlike u ukupnom preživljavanju [18]. Eurofetus trial poredi serijske amnioredukcije sa laserskom koagulacijom u trudnoćama sa TTTTS <26 nedelja gestacije. U ovoj studiji, preživljavanje, gestaciona starost pri porođaju i telesna masa, bile su značajno više, a PVL niže u grupi tretiranoj laserom u poređenju sa amnioredukcijama, mada nije dostignuta željena snaga za morbiditet. Glavni nalaz studije je međutim bio loš rezultat za obe grupe [30]. Dvostruko intaktno preživljavanje je postignuto samo u trećini slučajeva sa boljim od tretmana. Veoma slične rezultate pokazala je i studija Senat i saradnika iz 2004.godine [2]. Studija koja poredi serijske amnioredukcije sa laserskom ablacijom u stage II-IV TTTTS je u toku u USA.

LITERATURA

1. Hecher K, Plath H, Bregenzer T, Hansmann M, Hackeloer B.J.: Endoscopic laser surgery versus serial amniocenteses in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 180 (1999), pp. 717-724.
2. Senat M.V, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y.: Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med*, 351 (2004), pp. 136-144.
3. Blickstein I, Keith GL.: Multiple pregnancy 2nd edition; Epidemiology, Gestation and Perinatal outcome. 2006. Informa Healthcare. London, UK.
4. 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.
5. Salomon LJ, Ville Y.: Twin-to-twin transfusion syndrome: diagnosis and treatment. *Bull Acad Natl Med*. 2008. Nov;192(8):1575-86.
6. Šulović N: "Ultrasonografija multiplih trudnoća". Monografija, 1st ed. Kosovska Mitrovica: Medicinski fakultet; 2011. (Serbian)
7. Chiossi G, Quigley MR, Esaka EJ, Novic K, Celebrezze JU, Golde SH, et al.: Nutritional supplementation in monochorionic diamniotic twin pregnancies: impact on twin-twin transfusion syndrome. *Am J Perinatol*. 2008. Nov;25(10):667-72.
8. Rossi AC, D'addario V.: Diagnosis and management of Twin-Twin transfusion syndrome. *Minerva Ginecol*. 2009. Apr;61(2):153-65.
9. Cincotta RB, Gray PH, Gardener G, Soong B, Chan FY.: Selective fetoscopic laser ablation in 100 consecutive pregnancies with severe twin-twin transfusion syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2009. Feb;49(1):22-7.
10. Baschat AA, Barber J, Pedersen N, Turan OM, Harman CR.: Outcome after fetoscopic selective laser ablation of placental anastomoses vs equatorial laser dichorionization for the treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2013. May;22.
11. [Best Evidence] Fox C, Kilby MD, Khan KS. Contemporary treatments for twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol*. 2005. Jun;105(6):1469-77.
12. De Lia J, Emery MG, Sheafor SA, et al.: Twin transfusion syndrome: successful in utero treatment with digoxin. *Int J Gynaecol Obstet*. 1985 Jun; 23:197-201.
13. 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.
14. Kontic-Vucnic 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.
15. Trespidi L, Boschetto C, Caravelli E, Villa L, Kustermann A, Nicolini U.: Serial amniocentesis in the management of twin-twin transfusion syndrome: When is it valuable? *Fetal Diagn Ther*. 1997 12:15-20.
16. Saade GR, Belfort MA, Berry DL, et al.: Amniotic septostomy for the treatment of twin oligohydramnios-polyhydramnios sequence. *Fetal Diagn Ther*. 1998 Mar-Apr; 13:86-93.
17. Johnson JR, Rossi KQ, O'Shaughnessy RW.: Amnioreduction versus septostomy in twin-twin syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Nov; 185:1044-1047.
18. Saade GR, Moise K, Droman K, et al.: A randomized trial of septostomy versus amnioreduction in the treatment of twin oligohydramnios polyhydramnios sequence (tops). *Am J Obstet Gynecol*. 2003 187:S54.
19. Ville Y, Hecher K, Gagnon A, et al.: Endoscopic laser coagulation in the management of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Br J Obstet Gynecol*. 1998 Apr; 105:446-453.
20. De Lia JE, Kuhlmann RS, Lopez KP.: Treating previable twin-twin transfusion syndrome with fetoscopic laser surgery: outcomes following the learning curve. *J Perinatal Med*. 1999 27:61-67.

21. Quintero RA, Dickinson JE, Morales WJ, et al.: Stage-based treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 May; 188:1333-1340.
22. Hecher K, Diehl W, Zikunig L, et al.: Endoscopic laser coagulation of placental anastomoses in 200 pregnancies with severe mid-trimester twin-to-twin transfusion syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000 Sep; 92:135-139.
23. Sutcliffe AG, Sebire NJ, Pigott AJ, et al.: Outcome for children born after in utero laser ablation therapy for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Br J Obstet Gynecol.* 2001 Dec; 108:1246-1250.
24. Middeldorp JM, Lopriore E, Sueters M, et al.: Twin-to-twin transfusion syndrome after 26 weeks of gestation: is there a role for fetoscopic laser surgery? *BJOG.* 2007;114(6):694-8.
25. Ilagan JG, Wilson RD, Bebbington M, Johnson MP, Hedrick HL, Liechty KW, Adzick NS.: Pregnancy outcomes following bipolar umbilical cord cauterization for selective termination in complicated monochorionic multiple gestations. *Fetal Diagn Ther.* 2008; 23(2):153-8. Epub 2007 Nov 26.
26. Rossi AC, D'Addario V.: Umbilical cord occlusion for selective feticide in complicated monochorionic twins: a systematic review of literature. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Feb; 200(2):123-9.
27. Beck V, Lewi P, Gucciardo L, Devlieger R. Preterm prelabor rupture of membranes and fetal survival after minimally invasive fetal surgery: a systematic review of the literature. *Fetal. Diagn. Ther.* 2012; 31(1),1-9.
28. O'Donoghue K, Rutherford MA, Engineer N, Wimalasundera RC, Cowan FM, Fisk NM.: Transfusional fetal complications after single intrauterine death in monochorionic multiple pregnancy are reduced but not prevented by vascular occlusion. *BJOG.* 2009 May;116(6):804-12. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02128.x.
29. Mitrović M. Kontić O. Šulović N. Radunović N.: Nadzor trigemine trudnoće - komplikacije i ishodi - prikaz pet slučajeva. *Novine u perinatalnoj medicini.* Budva, 2004.
30. Roberts D, Gates S, Kilby M, Neilson JP.: Interventions for twin- twin transfusion syndrome: a Cochrane review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 701-711.

ENGLISH

THERAPEUTIC MODALITIES OF TWIN TO TWIN TRANSFUSION SYNDROME

Šulović N.¹, Marjanović S.¹, Šulović Lj.², Jovanovic M.³, Lukač A.⁴

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

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

³ Health center Gnjilane

⁴ Health center Rozaje

SUMMARY

Twin to twin transfusion syndrome (TTTTS) accounts for approximately 10% of monochorionic twin pregnancies and, if left untreated, is associated with high morbidity and mortality rate. A net transfusion of blood flow from one fetus (donor twin) to the other (recipient twin) via placental vascular anastomoses has been supposed as the major etiology of TTTTS. The donor twin becomes hypovolemic and oliguria, oligohydramnios, and a variable degree of growth restriction develop, whereas the recipient twin manifests polyuria, polyhydramnios, and hydrops in response to hypervolemia. TTTTS can be treated by either serial amniocentesis or selective fetoscopic laser coagulation of the communicating vessels. The rationale for removal of large volumes of amniotic fluid is to prevent preterm delivery secondary to polyhydramnios and to improve fetal circulation by reducing pressure on the chorionic plate. On the other hand, the goal of laser therapy is to occlude vascular anastomoses, thereby interrupting intertwin blood exchange. Although laser treatment is associated with increased survival rate and reduced neurologic complications, compared with amnioreduction, it requires highly specialized centers, whereas serial amniocentesis has the advantage of being performed worldwide. Therefore, the optimal treatment for pregnancies complicated with TTTTS is still controversial.

Keywords: amniocentesis, septostomy, amnioreduction, selective feticid, fetal and neonatal survival, laser therapy, neurologic morbidity, twin-twin transfusion syndrome.

RECIDIVANTNA DEZMOIDNA FIBROMATOZA PREDNJEG TRBUŠNOG ZIDA I DEZMOIDNA FIBROMATOZA RETROPERITONEUMA

AUTORI

Marijanović G., Terzić Z., Cmiljanić M., Paunović M., Vučetić N., Šofranac S., Mikulić D., Radunović Lj.

Klinički centar Crne Gore, Podgorica, Crna Gora

KORESPONDENT

GORAN MARIJANOVIĆ
Klinički centar Crne Gore,
Podgorica, Crna Gora.
✉ marijanovic.goran62@gmail.com

SAŽETAK

Dezmoidne ili agresivne fibromatoze pripadaju grupi benignih tumora koje karakteriše lokalno infiltrativan rast i sklonost recidiviranju, a koje ne metastaziraju. Prikazana je žena starosti 46 godina, koja dolazi na pregled zbog recidivantnog tumora prednjeg trbušnog zida, ranije PH verifikovanog kao dezmoidna fibromatoza. Uz tumor prednjeg trbušnog zida dimenzija 14.7x7.0x12.5 cm, CT dijagnostikom otkriven je i tumor veličine 5.8x6.2x8.8 cm u loži ranije odstranjenog desnog bubrega, koji je u bliskoj komunikaciji sa donjom šupljom venom (VCI) i desnom zajedničkom ilijačnom aretrijom (AIC dex.). Kompresija na iste je rezultirala otokom desne noge u cjelosti, koji se povukao nakon ekscizije tumora. Postoperativni tok je protekao uredno.

Ključne riječi: dezmoidna fibromatoza, prednji trbušni zid, retroperitoneum, recidiv

UVOD

Dezmoidni tumor ili agresivna fibromatoza (AF) je rijetka neoplazma porijekla iz muskuloaponeurotičnog tkiva. Obično se pojavljuje u periodu od 20. do 40. godine života.

Najčešće lokalizacije su:

1. mišići trbušnog zida, naročito kod žena za vrijeme trudnoće;
2. mišići ramena, grudnog koša ili bedara u muškaraca ili žena;
3. rijetko u trbušnoj šupljini, kod pacijenata sa Gardnerovim sindromom ili familijarnom adenomatoznom polipozom (FAP) [1].

AF karakterise lokalno invazivni rast, sklonost recidivu i odsustvo metastaze. Kao mogući etiološki faktori, navode se genetska sklonost, endokrini faktori i trauma [2,3].

PRIKAZ SLUČAJA

Četrdesetošestogodišnja pacijentkinja primljena je na odjeljenje plastične i rekonstruktivne hirurgije KC CG Podgorica, zbog tumefakta u predjelu prednjeg trbušnog zida sa desne strane, kao i otoka i uvećanja desne noge u cjelosti.

Pacijentkinji je prije pet godina urađena desna nefrektomija, zbog afunkcije bubrega (Dg: Pyelonephritis chr. et ren polycysticum dex.). Dvije godine i šest mjeseci nakon toga, zbog tumora prednjeg trbušnog zida,

urađena je ekstripacija tumora. PH nalaz je pokazao da se radi o Fibromatosis desmoides: „Histološka građa tumora i imunohistohemijske karakteristike tumorskih ćelija, kao i klinička prezentacija, anatomska lokalizacija i moguća povezanost sa traumom (operativni zahvat) odgovaraju dezmoidnoj fibromatozi - benignoj neoplaziji koja ne metastazira, umjereno infiltrativno raste i pokazuje sklonost lokalnom recidiviranju. Može da bude povezana sa familijarnom adenomatoznom polipozom creva i Gardnerovim sindromom”-

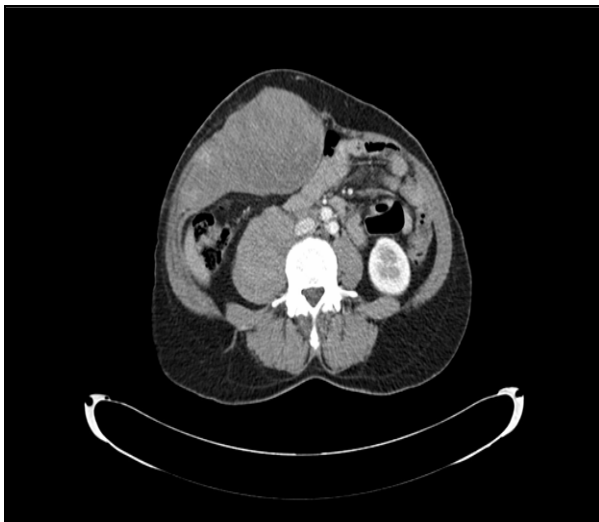
Predložene su kontrolne opservacije na godinu dana. Već na prvoj kontroli, jedanaest mjeseci nakon učinjene operacije, verifikovan je tumor u prednjem trbušnom zidu veličine 7 cm, recidiv, a savjet je bio dalje praćenje. Na posljednoj kontroli, prije tri mjeseca, obavljenoj u drugoj zdravstvenoj ustanovi, ustanovljeno je da se ranije verifikovana promjena povećava i predložena je dijagnostička opservacija i hirurško liječenje u KC CG Podgorica.

Na prijemu, pacijentkinja je dobrog opšteg stanja, uredne laboratorije, svjesna, komunikativna, normokardična, eupnoična, blago hipertenzivna, limfatici se ne palpiraju. Abdomen je mek, difuzno bolno neosjetljiv. Palpira se tumefakt veličine 10x10 cm. Desna noga edematозна. Periferni pulsevi palpabilni obostrano.

Uvidom u medicinsku dokumentaciju, MSCT abdomena, koji donosi sa sobom, pored pomenutog tumora prednjeg trbušnog zida, opisuje se i retroperitonealno: “u desnoj bubrežnoj loži, tumefakt ovalnog oblika, neravnih kontura, veličine 5.8x6.2x8.8 cm, sa propagacijom medijalno, paravertebralno, anteriorno i lateralno, uz lako lateromedijalno potiskivanje lumena VCI i bez

znakova infiltracije lumena. Infiltrira m. iliopsoas, u koliziji sa desnom AIC, bez infiltracije zida”.

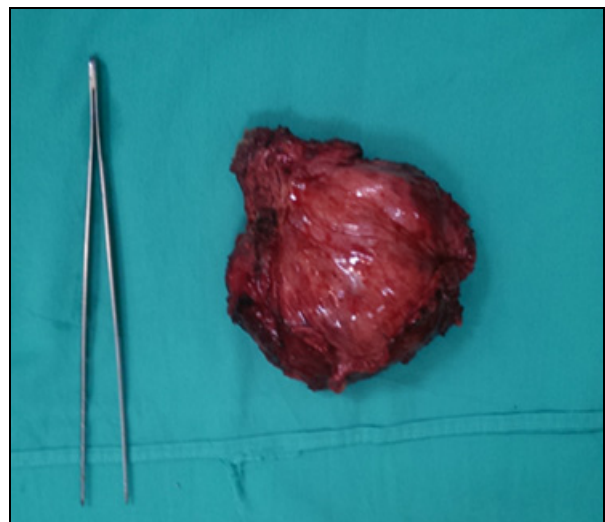
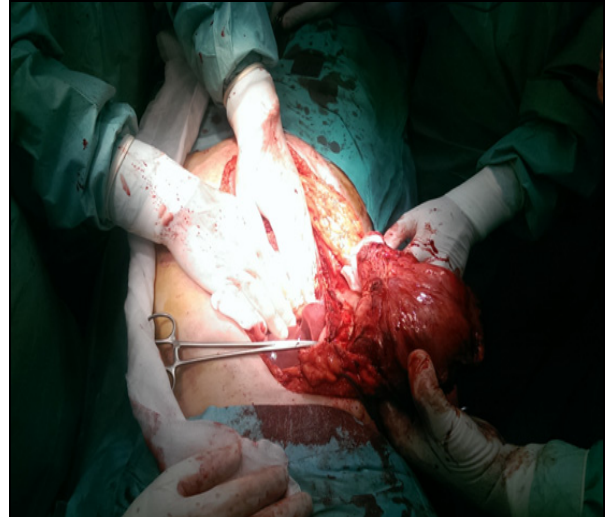
U ličnoj anamnezi navodi da se liječi od povišenog krvnog pritiska i smanjene funkcije štitaste žlijezde. Pozitivna porodična anamneza za kardiovaskularne (otac) i maligne bolesti (majka). U sklopu preoperativne pripreme je urađena: MSCT angiografija abdomena, pregled interniste, konzultacija endokrinologa i anesteziologa, konzilijarani hirurški pregled - plastični, digestivni i vaskularni hirurg. CT angiografija: Tu promjena u tkivima prednjeg trbušnog zida desno i u regiji m.psoasa desno - tu promjena u regiji m.psoasa komprimuje VCI, bez jasnih CT znakova infiltracije iste (Slika 1.).



Slika 1. MSCT angiografija naše pacijentkinje. Jasno se uočava tumor prednjeg trbušnog zida kao i retroperitoneuma koji vrši kompresiju na donju šuplju venu

Nakon učinjenih konsultacija i preoperativne pripreme, pristupa se operativnom zahvatu. Pacijentkinja je premedicirana atropinom i midazolamom, jedan sat preoperativno, intramuskularno. U anesteziji uvedena propofolom, analgezija je obezbijeđena fentanilom, a od mišićnih relaksanata opredijelili smo se za cisatracurium. Anestezija je održavana volatilnim anestetikom, N2O, i kontinuiranom propofolskom infuzijom.

Operativni nalaz: Gornja i donja medijalna laparotomija. Identifikuje se tumor u prednjem trbušnom zidu u donjem desnom kvadrantu, veličine 10x5 cm. Urađena ekscizija prednjeg trbušnog zida u cijeloj debljini jer je tumor neposredno srastao za peritoneum, kao i za fascijalne strukture mišića. Margina resekcije je bila 2 cm od tumorske mase. (Slika 2.)



Slika 2. Tumor prednjeg trbušnog zida, intraoperativno (gore) i odstranjen (dole)

Identifikuje se tumor u retroperitoneumu koji je ovalnog oblika, dimenzije 7x3 cm, i nalazi se lateralno od donje šuplje vene i obuhvata je u vidu mufa sa njene gornje, lateralne i donje strane, dok je medijalna strana vene slobodna. Retroperitonealni tumor se odvoji od donje šuplje vene i identifikuje se desni ureter koji je podvezan zbog prethodne nefrektomije od prije pet godina. (Slika 3.) Uradi se kontrola hemostaze, postavse tri drena u trbušnu duplju i prednji trbušni zid rekonstruiše po slojevima. Postavi se dvokomponentna mrežica 25x25 cm koja se fiksira na karakterističnim mjestima. (Slika 4.) Preparati se pošalju na PH analizu.

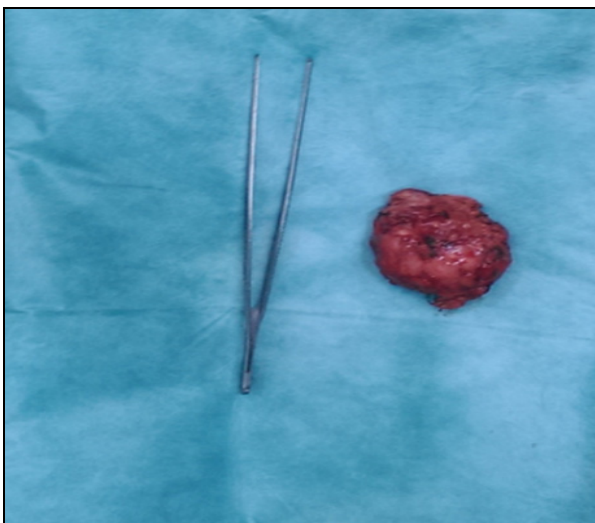
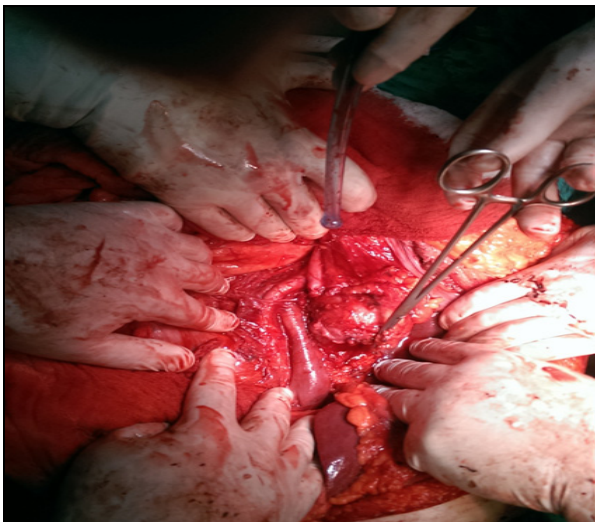
Pacijentkinja je tokom operacije bila hemodinamski stabilna. Uz kristaloide, dobila je i dvije jedinice krvi odgovarajuće krvne grupe. Nakon tročasavnog operativnog zahvata, probuđena na operacionom stolu i preve-

dena u Centralnu jedinicu intenzivnog liječenja. Rani postoperativni tok protiče uredno. Pacijentkinja je hemodinamski stabilna, bez značajnije aktivnosti na abdominalnim drenovima.

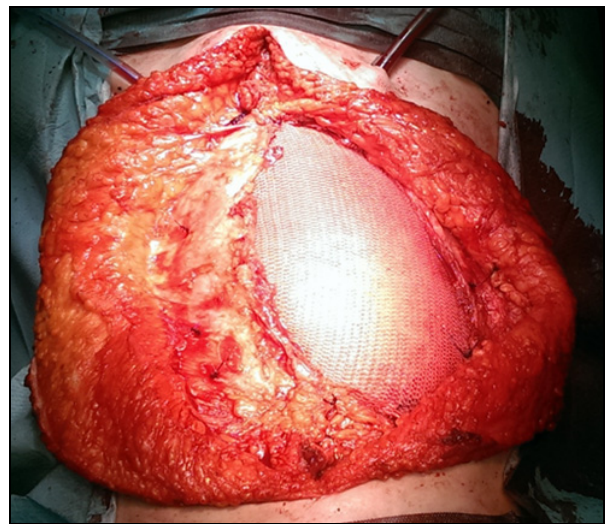
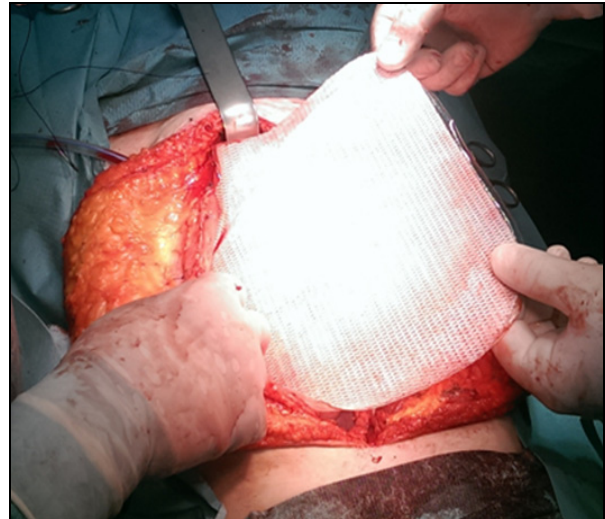
Ordinirana joj je antibiotska, antiulkusna, rehidraciona, antikoagulantna terapija, kao i svježe smrznuta plazma. Korigovana hipokalijemija, hipomagnezija i hipokalcemija. Ostvarila dobru diurezu. Trećeg postoperativnog dana ordinirana je i jedna jedinica krvi odgovarajuće krvne grupe, nakon čega je prevedena na odjeljenje plastične hirurgije. U daljem toku korigovana je hipalbuminemija, hipoproteinemija kao i elektrolitni disbalans. Urađena je i dopler-sonografija krvnih sudova donjih ekstremiteta zbog i dalje prisutnog otoka desne noge. Nalaz je uredan. Nakon tri dana, otok donjeg ekstremiteta značajno smanjen. Drenovi eksirani, pacijentkinja vertikalizovana, rana zarasta per primam.

Pristigli PH nalaz potvrdio da se radi o recidivu agresivne desmoidne fibromatoze.

Desetog postoperativnog dana pacijentkinja se otpušta kući, uz savjet da se nakon oporavka javi onkološkom konzilijumu.



Slika 3. Tumor retroperitoneuma, intraoperativno (gore) i odstranjen (dole)



Slika 4. Dvokomponentna mrežica prednjeg trbušnog zida

DISKUSIJA

AF ili desmoidni tumor je rijetka neoplazma porijekla iz mišićnog vezivnog tkiva, fascije i aponeuroza. Godišnja incidenca je 6-8 na milion stanovnika [4]. AF je češća kod žena, odnos žena-muškarac 2:1 do 5:1 [3].

Tačan mehanizam nastajanja nije poznat. Kao mogući uzročni faktori navode se trauma, zračenje, endokrini faktori i genetska predispozicija (3). Opisana je nešto veća učestalost AF kod pacijenata sa familijarnom adenomatoznom polipozom (FAP) i Gardnerovim sindromom (udruženo se pojavljuju brojni polipi debelog crijeva, tumori mekih tkiva i multpli osteomi). Rizik za razvoj AF je 1000 puta veći kod pacijenata koji imaju FAP u odnosu na zdravu populaciju, dok će 30% populacije sa Gardnerovim sindromom imati AF [3].

Histološki AF karakteriše monoklonska proliferacija dobrodiferentovanih fibroblasta i miofibroblasta, okružene obilnom kolagenom stromom. Anaplazija i polimorfizam nedostaju [4].

Za nastanak AF odgovorna je mutacija beta-katenin ili APC gena, a oba se odnose na protein beta-katenin. Inače, ovaj protein je odgovoran za međucelijsku adheziju, prenos signala, te interakciju sa drugim pro-

teinima. APC gen je odgovoran za degradaciju beta-katenina. A beta-katenin dobija onkogeni potencijal kad je sam mutiran ili pak inaktivacijom APC gena [3].

Simptomi AF obično izostaju. Ono što pacijente doводи ljekaru je najčešće palpabilan tumor ili bolovi manjeg inteziteta, a nerijetko i kompresija na susjedne organe ili krvne sudove.

Dijagnoza se postavlja kliničkim pregledom prije svega, a onda i ultrazvučnom i CT dijagnostikom, zavisno od lokalizacije.

Diferencijalna dijagnoza uključuje fibrosarkom, nodularni fascitis i reaktivnu fibroblastnu proliferaciju [3].

Lokalizacija AF određuje terapijski pristup. Optimalan terapijski pristup nije usaglašen. Nekoliko je mogućnosti liječenja: hirurška resekcija, zračenje, hemioterapija i necitotoksična terapija. U osnovi liječenja sporadične AF je široka hirurška ekscizija [5]. Stopa recidiva nakon hirurške ekscizije varira od 10% do 80%, zavisno od rubova resekcije [6]. Da bi se izbjegla pojava lokalnog recidiva neophodno je izvršiti resekciju do u zdravo tkivo.

Kao mogući vid terapije navodi se i radioterapija, bilo kao jedini terapijski postupak ili nakon operacije. Radioterapija se najčešće primjenjuje nakon hirurške ekscizije, naročito ako je pozitivna linija resekcije. Rjeđe, radioterapija se primjenjuje preoperativno da bi se smanjila veličina tumora. Takođe se upotrebljavaju i citostatici (vinblastin, vincristin, metotrexat, doksorubicin, ciklofosamid) zatim i hormonski preparati (antiestrogen tamoksifen, progesteron i dr.), nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (indometacin). Hemioterapiju je opravdano primijeniti preoperativno da bi se redukovala veličina tumora i olakšala hirurška ekscizija tamo gdje radioterapiju nije moguće primijeniti, npr. kada se tumor nalazi u maloj karlici ili abdomenu [7,8].

U literaturi je opisan agresivniji rast tumora nakon operativnog zahvata. U vezi sa tim, kod recidivirajućih tumora, umjesto mutilirajućih zahvata, opravdano je primijeniti sistemsku terapiju [3].

Takođe se, kao mogući prediktivni faktor recidiva, navodi linija resekcije. Pozitivna linija resekcije znači i veću vjerovatnoću recidiva. Ukoliko je linija resekcije

pozitivna, opravdano je primijeniti radioterapiju da bi se umanjio rizik lokalnog recidiva [9].

Terapijski pristup bi ipak trebalo prilagoditi svakom pacijentu ponaosob. Preporuka je, da nakon sprovedene terapije, kontrola prve 2-3 godine bude na 3-6 mjeseci, a nakon toga- jednom godišnje [10].

U ovom radu prikazana je pacijentkinja sa recidivom AF prednjeg trbušnog zida i primarnom AF retroperitoneuma. Kao mogući faktor rizika, u našem slučaju je zasigurno trauma, jer tumor nastaje u loži ranje odstranjenog bubrega. Kod naše pacijentkinje ne postoji familijarna polipoza ili pak Gardnerov sindrom. Uvidom u PH nalaz ranije odstranjenog tumora prednjeg trbušnog zida, posumnjali smo da je u pitanju recidiv. Linije resekcije nijesu opisane. U sklopu preoperativne pripreme MSCT abdomena je pokazao tumor retroperitoneuma u bliskom kontaktu sa donjom šupljom venom i desnom zajedničkom ilijačnom arterijom.. To je iziskivalo precizniju MSCT angiografiju abdomena, koja je isključila infiltraciju zida donje šuplje vene. Otok i bol u desnoj nozi su rezultat kompresivnog efekta.

Takav nalaz je zahtijevao multidisciplinarni pristup našoj pacijentkinji. Zbog toga se u timu, uz anezestizologa, našao i vaskularni i plastični hirurg.

Tumor prednjeg trbušnog zida je odstranjen do u zdravo, u cjelosti. Tumor retroperitoneuma je odstranjen u cjelosti, a sama lokalizacija je diktirala širinu reseciranog tkiva. S obzirom na to da se radi o recidivu tumora, naša pacijentkinja će biti prezentovana onkološkom konzilijumu zbog uvođenja adjuvantne terapije, koja je izostala nakon prve operacije..

ZAKLJUČAK

AF je benigni tumor koji ne metastazira, ali lokalno recidivira, što je naš slučaj pokazao. Varijabilnost lokalizacije i histološke slike i njegovo biološko ponašanje ga čini nepredvidivim i kompleksnim, te iziskuje multidisciplinarni pristup. Zbog činjenice da u visokom procentu lokalno recidivira, vrlo često je potrebno onkološko liječenje, prije ili poslije hirurškog tretmana, kao i dugotrajno praćenja pacijenta.

LITERATURA

1. Jukić S, Dominis M. Robinsonovi osnovi patologije, prevod V američkog izadnja. Tumori mekih tkiva str 700-703.
2. Roganović J, Šegulja S. Agresivna fibromatoza. Pedijatrija danas 2011;7(1):63-68
3. Ferenc T, Sygut J, Kopczynski J, Mayer M, et al. Aggressive fibromatosis (Desmoid tumors): Definition, occurrence, pathology, diagnostic problems, clinical behavior, genetic background. Pol J Pathol. 2006;57(1):5-15.
4. Buitendijk S, van de Ven CP, Dumans TG et al. Pediatric aggressive fibromatosis. A retrospective analysis of 13 patients and review of the literature. Cancer 2005;104(5):1090-9.
5. Gronchi A, Casali PG, Mariani L et al. Quality of surgery and outcome in extra-abdominal aggressive fibromatosis: A series of patients surgically treated at a single institution. J Clin Oncol. 2003;21(7):1390-7.
6. Sherman NE, Romsdahl M et al. Desmoid tumors: a 20-year radiotherapy experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1990;19(1):37-40.
7. Janinis J, Patriki M, Vini L. Et al. The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis: a systematic review. Ann Oncol. 2003;14(2):181-90.
8. Munch J. Desmoid tumors-multidisciplinary treatment for enigmatic disease. OncoLog, November-December 2010. Vol. 55, Nos 11-12

9. Goy BW et al. The role of adjuvant radioterapy in the treatment of resectable desmoid tumors. In J Radiat Oncol Biol Phys 1997 Oct 1;39(3):659-65.
10. Ghert M. et al. Treatment and follow-up strategies in desmoid tumors: a practice guideline. Curr Oncol. 2014 Aug;21(4):e642-9.

ENGLISH

RECIDIVANT DESMOIDE FIBROMATOSIS OF ANTERIOR ABDOMINAL WALL ET DESMOIDE FIBROMATOSIS OF RETROP-ERITONEUM- CASE REPORT

Marijanović G., Terzić Z., Cmiljanić M., Paunović M., Vučetić N., Šofranac S., Mikulić D., Radunović Lj.
Clinical center of Montenegro, Podgorica, Montenegro

SUMMARY

Desmoide or aggressive fibromatosis belong to the group of benign tumor characterized by a locally infiltrative growth and tendency to recur and which do not metastasize. Here is shown 46 years old woman who is coming for examination because of recurrent tumors of the anterior abdominal wall, PH earlier verified as desmoide fibromatosis. With a tumor of the anterior abdominal wall measuring 14.7 x 7.0 x 12.5 cm, CT diagnostics discovered a tumor size of 5.8 x 8.8 cm 6,2x in the lodge earlier removed right kidney, which is in close communication with v. cava inferior (VCI) and A. Iliaca comunis dex. (AIC dex.). Compression of VCI and AIC has resulted in swelling of the right leg as a whole who retired after excision of the tumor. The postoperative course was uneventful.

Keywords: Desmoide fibrimatosis, anterior abdominal wall, retrperitoneum, recidive

ANTIOXIDANT ACTIVITY OF LICHEN CETRARIA ACULEATA

AUTHORS

Tomović J.¹, Rančić A.¹, Vasiljević P.², Mašković P.³, Živanović S.⁴, Manojlović N.¹, Sovrlić M.¹

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

² Faculty of Science, University of Niš, Niš, Serbia

³ Faculty of Agriculture, University of Kragujevac, Čačak, Serbia

⁴ Faculty of Medicine, University of Niš, Niš, Serbia

KORESPONDENT

JOVICA TOMOVIĆ

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

✉ jovicatomovic2011@gmail.com

SUMMARY

The aim of the present study is to investigate the antioxidant properties of the lichen *Cetraria aculeata*. Antioxidant activity of the methanol and ethyl acetate extracts of lichen was tested by different methods including determination of total phenolics content, determination of total antioxidant capacity, DPPH free radical scavenging activity, inhibitory activity towards lipid peroxidation, ferrous ion chelating ability and hydroxyl radical scavenging activity. The extracts of the lichen *C. aculeata* showed significant antioxidant activity. The methanol extract showed higher values for total phenolics and total antioxidant capacity compared to the ethyl acetate extract, while the ethyl acetate extract demonstrated better results for DPPH radical scavenging, inhibitory activity towards lipid peroxidation, chelating ability and hydroxyl radical scavenging than the methanol extract. This is the first report of the antioxidant properties of *Cetraria aculeata* growing in Serbia. The results of antioxidant activity indicate the application of this lichen as source of natural antioxidants that could be used as a possible food supplement, in the pharmaceutical industry and in the treatment of various diseases.

Keywords: ROS, antioxidant activity, lichen, *Cetraria aculeata*.

INTRODUCTION

Active oxygen exists in different forms, such as superoxide anion radicals ($O_2^{\bullet -}$), hydrogen peroxide (H_2O_2), hydroxyl radicals (OH^{\bullet}) and singlet oxygen (1O_2). These forms of oxygen are highly reactive intermediates, and have a collective name of reactive oxygen species (ROS) [1,2,3,4,5]. ROS are free radicals very important for living organisms, in which are formed in different ways. In normal aerobic respiration, stimulated polymorphonuclear leukocytes and macrophages, and peroxisomes appear to be the main endogenous sources of most oxidants produced by cells. However, despite the fact that ROS are necessary for cell function, in high concentrations leads to oxidative stress and to the development a large number of diseases such as arthritis, carcinogenesis, aging. In addition to endogenous sources of free radicals, a major contribution of the accumulation of free radicals in cells are provided by exogenous sources such as ionizing radiation, tobacco smoke, certain pollutants, organic solvents and pesticides [4, 6, 7, 8, 9, 10]. The above mentioned diseases and accelerated aging are the consequence of oxidative tissue damage by free radicals because of unbalanced mechanisms of antioxidant protection under the influence of endogenous and exogenous factors [11]. ROS attack unsaturated fatty acids in membrane proteins, causing lipid peroxidation, and the result is damage to membrane proteins [12]. This

leads to reduced permeability of membranes, receptors and enzyme activity, and reduced activation of cells. Free radicals attack the DNA, while leading to DNA damage, resulting in mutations that cause cancer. Therefore, the prevention of many diseases are important antioxidant defense systems, including food, drugs and antioxidant enzymes [13,14].

Antioxidants are compounds of natural and synthetic origin, which have the ability to inhibit or delay the process of oxidation caused by free radicals. They prevent the initiation of oxidizing chain reactions. In this way, protect the body from oxidative stress caused by free radicals [15,16,17]. However, despite widespread use of synthetic antioxidants, at the moment it is limited because of suspicions that they manifest toxic and carcinogenic effects such as butylated hydroxytoluene (BHT), butylated hydroxyanisole (BHA), tertbutylhydroquinone (TBHQ) and propyl gallate (PG). Because of this there is a great interest for finding natural antioxidants, which do not cause adverse effects [18, 19]. Therefore, attention will be focused to the lichen as a natural source of antioxidants due to insufficient research of their antioxidant properties.

Lichens are complex associations composed of fungi ("micobiont") and one or more algae or cyanobacteria ("photobionts") living in symbiosis [20]. So far more than 20.000 known species of lichens have been determined and more than 1000 primary and secondary metabolites

of lichens have been identified [21,22]. Secondary metabolites of lichens represent different classes of chemical compounds (dibenzofurans, depsides, depsidones, depsones, lactones, quinones, etc.), which contain in their structure a phenolic groups that have the ability to scavenge toxic free radicals. Because these metabolites exhibit strong antioxidant activity, about which are reported [23,24,25]. It has been found that depsidones are more efficient antioxidants than depsides [26].

Until now, the extracts of *Cetraria aculeata* have been explored for antimicrobial activity [27] and genotoxic/antigenotoxic and cytotoxic activities [28].

STUDY OBJECTIVE

The aim of the present study was to investigate the antioxidant properties of *Cetraria aculeata* in order to find an easily accessible source of natural antioxidants that could be used as a possible food supplement, in the pharmaceutical industry and in the treatment of various diseases.

MATERIAL AND METHODS

LICHEN MATERIAL

The lichen *Cetraria aculeata* (Schreb.), family Parmeliaceae, was collected from Kopaonik (Ploce) in Serbia during the april 2011. Voucher specimens (9064, HMN) were deposited in the herbarium of the Department of Biology and Ecology, Faculty of Sciences and Mathematics, University of Nis.

PREPARATION OF THE LICHEN EXTRACTS

The extraction of the lichen *Cetraria aculeata* was performed by macerating lichen sample with separately methanol and ethyl acetate. The lichen material was dried one week at room temperature (26°C), after which it was ground to a uniform powder. Then, 500g dry powdered lichen material was soaked in 2000 mL of an appropriate solvent (methanol and ethyl acetate) at room temperature for three days. After which extracts were filtered through a Whatman no. 42 (125 mm) filter paper and concentrated in a rotary evaporator. In this way, both extracts has been prepared.

DETERMINATION OF THE TOTAL PHENOLICS

Determination of total phenolics content was performed using the Folin-Ciocalteu method [29]. The lichen extract was diluted to the concentration of 1mg/mL, and aliquots of 0.5mL were mixed with 2.5 mL of Folin-Ciocalteu reagent (previously diluted 10-fold with distilled water) and 2 mL of NaHCO₃ (7.5%). The resulting mixture was staying 15 min at the 45°C, after which absorbance was measured at 765nm on spectrophotometer against blank sample. Total phenolic content in the extracts were expressed in the form of gallic acid equivalents (mg GA/g extract). The values are presented as means of triplicate analyses.

DETERMINATION OF TOTAL ANTIOXIDANT CAPACITY

The total antioxidant activity of the lichen extracts was determined using the phosphomolybdenum method [30]. This test is based on the reduction of Mo (VI)-Mo (V) by the antioxidant compounds and subsequent formation of a green phosphate/Mo (V) complex at acid pH. 0.3 mL of sample extract was combined with 3 mL of reagent solution (0.6 M sulfuric acid, 28 mM sodium phosphate and 4 mM ammonium molybdate). The tubes with reaction solution were incubated at 95 °C for 90 min. After which the absorbance of the solution was measured at 695 nm using spectrophotometer versus blank after cooling to room temperature. Methanol in the place of extract was used as the blank. As standard was used ascorbic acid (AA). The total antioxidant capacity was determined as milligrams of ascorbic acid per gram of the dry extract (mg AA/g extract).

DETERMINATION OF DPPH FREE RADICAL SCAVENGING ACTIVITY

The free radical scavenging activity of extracts was measured using the stable radical DPPH (1,1-diphenyl-2-picryl-hydrazil) according to method [31] was adopted with suitable modifications from [32]. DPPH (8 mg) was dissolved in 100 mL methanol to obtain a concentration of 80 µg/ mL. Then serial dilutions were carried out with the stock solution (1mg/mL) of the extract. The resulting solutions (2mL each) were mixed with DPPH (2 mL) and allowed to stand for 30 min for any reaction to occur, and the absorbance was measured at 517nm. As reference standards were used ascorbic acid (AA), gallic acid (GA) and butylated hydroxytoluene (BHT) and dissolved in methanol were used to make the stock solution with the same concentration (1mg/ mL). Control sample was prepared containing the same volume without test compounds or reference antioxidants. Methanol 95% was used as blank. Inhibition DPPH free radical scavenging activity (%) of lichen extract was calculated using the following equation:

$$\% \text{ inhibition} = [(Ac - As) / Ac] \times 100$$

(1) where Ac was the absorbance of the control (containing DPPH of the stock solution and methanol), and As was the absorbance of the sample (containing sample extract solution or standard solution without DPPH of the stock solution).

Results are presented as the IC₅₀ values (minimum concentration of the each tested sample that reduces 50% of the DPPH radical, was calculated as µg/ mL through sigmoidal dose-response curve).

DETERMINATION OF THE INHIBITORY ACTIVITY TOWARD LIPID PEROXIDATION

The antioxidant activity of extracts was determined using the thiocyanate method [33]. Serial dilutions were carried out with the stock solution (1mg/mL) of the extracts, and 0.5 mL of each solution was added to linoleic acid emulsion (2.5mL, 40 mM, pH 7.0). The linoleic acid emulsion was prepared by mixing 0,2804 g linoleic acid, 0.2804 g Tween-20 as emulsifier in 50mL 40mM phosphate buffer and the mixture was then homogenized. The final volume was adjusted to 5mL with 40 mM phosphate buffer, pH 7.0. After incubation at 37°C in the

dark for 72 hours, a 0.1 mL aliquot of the reaction solution was mixed with 4.7 mL of ethanol (75%), 0.1 mL FeCl₂ (20 mM) and 0.1 mL ammonium thiocyanate (30%). The absorbance of this mixture was measured at 500 nm, after it was stirred for 3 min. As reference compounds were used ascorbic acid, gallic acid, α -tocopherol and BHT. To eliminate the solvent effect, the control sample, which contained the same amount of solvent added to the linoleic acid emulsion in the test sample and reference compound, was used. Inhibition of linoleic acid peroxidation (%) was calculated using following formula:

$$\% \text{ inhibition} = [(Ac - As) / Ac] \times 100$$

(2) where Ac was the absorbance of the control and As was the absorbance of the sample.

The results of inhibitory activity towards lipid peroxidation are presented as the IC₅₀ values.

MEASUREMENT OF FERROUS ION CHELATING ABILITY

Based by decrease in absorbance at 562 nm of the iron (II)-ferrozine complex was measured by ferrous ion chelating ability [34, 35]. One milliliter of 0.125 mM FeSO₄ was added to 1.0 mL sample (with different dilutions), followed by 1.0 mL of 0.3125 mM ferrozine. Before measuring the absorbance, mixture was allowed to equilibrate for 10 min. The ability of the sample to chelate ferrous ion was calculated relative to the control (consisting of iron and ferrozine only) using the formula:

$$\text{Chelating effect (\%)} = [(Ac - As) / Ac] \times 100$$

(3) where Ac was the absorbance of the control and As was the absorbance of the sample.

The results of ferrous ion chelating ability are presented as the IC₅₀ values.

DETERMINATION OF HYDROXYL RADICAL SCAVENGING ACTIVITY

The ability of lichen *Cetraria aculeata* to inhibit non site-specific hydroxyl radical-mediated peroxidation was carried out according method described by [36]. The reaction mixture contained 100 μ L of extract dissolved in water, 500 μ L of 5.6 mM 2-deoxy-D-ribose in KH₂PO₄-NaOH buffer (50 mM, pH 7.4), 200 μ L of premixed 100 μ M FeCl₃ and 104 mM EDTA (1:1 v/v) solution, 100 μ L of 1.0 mM H₂O₂ and 100 μ L of 1.0 mM aqueous ascorbic acid. Tubes were vortexed and incubated at 50°C for 30 min. Thereafter, 1 mL of 2.8% TCA and 1 mL of 1.0% TBA were added to each tube. The samples were vortexed and heated in a water bath at 50°C for 30 min. The extent of oxidation of 2-deoxyribose was estimated from the absorbance of the solution at 532 nm. The percentage inhibition values were calculated from the absorbance of the control (Ac) and of the sample (As), using following formula:

$$\% \text{ inhibition} = [(Ac - As) / Ac] \times 100$$

(4) where the controls contained all the reaction reagents except the extract or positive control substance.

The results of hydroxyl radical scavenging activity are presented as the IC₅₀ values.

STATISTICAL ANALYSIS

All computations were made by employing the statistical software (SPSS, version 11.0). Experimental results are presented as mean \pm standard deviations of three measurements. Statistical analyses were performed using Student's t-test and one way analysis of variance while the probability value of 0.05 was considered significant.

The obtained results of antioxidant activity for methanol extract of *C. aculeata* were compared to the published results of the antioxidant analysis of methanol extract of *T. candida* [40], using the Student's t-test.

RESULTS

Antioxidant activity

Table 1 shows the results of the determination of the total phenols and antioxidant capacity of the examined *C. aculeata* extracts. Total phenolic contents, expressed as gallic acid equivalents were amounted to 80.8 \pm 0.79 mg GA/g and 64.12 \pm 0.58 mg GA/g, for the methanol and ethyl acetate extracts, respectively. Results for total antioxidant capacity were amounted to 91.52 \pm 0.34 μ g AA/g and 71.5 \pm 0.29 μ g AA/g, for methanol and ethyl acetate extracts, respectively.

In Table 2 are given the results of DPPH scavenging activity for the examined *C. aculeata* extracts. For the methanol extract IC₅₀ value was 51.65 \pm 1.38 μ g/mL, while this value for the ethyl acetate extract was 41.4 \pm 0.94 μ g/mL.

The results of inhibitory activity towards lipid peroxidation (Table 2) of the tested extracts of *C. aculeata* were amounted to 45.55 \pm 0.99 μ g/mL and 38.55 \pm 0.76 μ g/mL for methanolic and ethyl acetate extracts, respectively.

In Table 2 are shown IC₅₀ values for the metal chelating activity for the methanol and ethyl acetate extract. These values were amounted of 50.43 \pm 0.98 μ g/mL and 40.55 \pm 0.93 μ g/mL, respectively.

The hydroxyl radical scavenging activity of the examined extracts are given in Table 2. For the methanol extract IC₅₀ value was 90.1 \pm 0.47 μ g/mL while for the ethyl acetate extract this value was 79.4 \pm 0.65 μ g/mL.

DISCUSSION

Until now, many researchers investigated the antioxidant properties of many species of lichens and some of them have very good antioxidant activity [37, 38, 39, 40]. Secondary metabolites that have been identified from various species of lichen extracts manifested high antioxidant activity [23, 24, 25].

Some metabolites of lichens in their structure contain phenolic groups which are considered to be a key element for the antioxidative efficiency [41]. Protolichesterinic acid (aliphatic α -methylene- γ -lactone) is the active substance which has been identified and isolated from lichens *C. islandica* and *C. aculeata*. It was shown that this substance exhibits antimicrobial activity against *E. coli*, *B. subtilis*, *P. aeruginosa*, *L. monocytogenes* [27] and antiproliferative activity towards three human cancer lines (MCF-7, HeLa and HCT-116), while did not exhibit free radical scavenging activity [42]. How are tested extracts of *C. aculeata* showed significant antioxidant activity which may be the result of high phenolic

Table 1. Total phenolic and total antioxidant capacity of the examined *Cetraria aculeata* extracts

Lichen species	Extracts	Total phenolic (mg GA/g)	Total antioxidant capacity (µg AA/g)
<i>Cetraria aculeata</i>	Methanol	80.8±0.79	91.52±0.34
	Ethyl acetate	64.12±0.58	71.5±0.29

Table 2. The antioxidant activity of the examined *Cetraria aculeata* extracts

<i>C. aculeata</i> extracts/ standards	^a IC ₅₀ (µg/mL)			
	DPPH scavenging activity	Inhibitory activity against lipid peroxidation	Metal chelating activity	Hydroxyl radical scavenging activity
Methanol	51.65±1.38	45.55±0.99	50.43±0.98	90.1±0.47
Ethyl acetate	41.4±0.94	38.55±0.76	40.55±0.93	79.4±0.65
Gallic acid	3.79±0.69	255.43±11.68	—	59.14±1.10
Ascorbic acid	6.05±0.34	> 1000	—	160.55±2.31
BHT	15.61±1.26	1.00±0.23	—	33.92±0.79
α-Tocopherol	—	0.48±0.05	—	—

^aIC₅₀ values were determined by nonlinear regression analysis. Results are mean values±SD from three experiments.

Table 3. IC₅₀ values (means ± SD) of methanol extract of *C. aculeata* compared with methanol extract of *T. candida*, using the Student's t-test

IC ₅₀ (µg/mL)	<i>Cetraria aculeata</i> methanol extract	<i>Toninia candida</i> methanol extract [40]	t-test
DPPH scavenging activity	51.65±1.38	51.45±1.78	n.s.
Inhibitory activity against lipid peroxidation	45.55±0.99	46.46±1.68	n.s.
Metal chelating activity	50.43±0.98	41.91±0.88	*
Hydroxyl radical scavenging activity	90.1±0.47	67.11±0.23	*

Data were analysed by Student's t-test. (* *p*<0.05; n.s. not significant)

content. Future research of lichen *C. aculeata* can be focused to the identification and isolation of compounds on which depends the antioxidant activity of the tested extracts.

Previous studies have reported the antioxidant properties of aqueous extracts of *C. islandica* [43], but this is the first time to study the antioxidant activity of extracts *C. aculeata*.

These results showed that the methanol extract has a higher total phenolic content and total antioxidant capacity than the ethyl acetate extract. The high total phenolic content explains the strong antioxidant activity of *C. aculeata* assessed by the different systems. Recent study have been proved positive correlation between phenolic composition and antioxidant activity [44, 45]. Results of DPPH scavenging activity of ethyl acetate extract (41.4±0.94 µg/mL) shows a higher activity than methanol extract (51.65±1.38 µg/mL). Our study have shown that ethyl acetate extract of *C. aculeata* displayed a higher scavenging activity than the activity of methanol, chloroform and petrol ether extracts of *Toninia candida* [40]. Both tested extracts of *C. aculeata* showed higher scavenging activity compared to the methanol extracts of *Parmelia sulcata*, *Flavoparmelia caperata*, *Evernia prunastri* and *Cladonia foliacea*, while the methanol extract of *C. aculeata* showed the lower scavenging activity than the methanol extract of *Hypogymnia physodes* [46]. Significant antioxidant activity of extract of lichen *Hypogymnia physodes* arises from his lichen compounds (depsides, depsidones and usnic acid), which demonstrated strong antioxidant effects [24]. Phenol compounds are very important plant constituents because their hydroxyl groups contributed to their scavenging ability [47]. The results of inhibitory activity towards lipid peroxidation demonstrated that both tested

extracts exhibited significant inhibitory activity (45.55±0.99 µg/mL and 38.55±0.76 µg/mL for methanolic and ethyl acetate extracts), respectively. The metal chelating activity of ethyl acetate extract with an IC₅₀ value of 40.55±0.93 µg/mL displayed a higher chelating activity than methanol extract (IC₅₀ values of 50.43±0.98 µg/mL).

The ethyl acetate extract of *C. aculeata* showed stronger hydroxyl radical scavenging activity than the methanol extract of this lichen. While both tested extracts of *C. aculeata* showed similar hydroxyl radical scavenging activity with the examined extracts of *Umbilicaria cylindrica* [48] and lower scavenging activity than the examined extracts of *Toninia candida* [40]. The results of hydroxyl radical scavenging activity are significant and suggest that the methanol and ethyl acetate extracts of *C. aculeata* acting as primary antioxidants. The tested extracts of *C. aculeata* showed stronger antioxidant activity than the many other species of lichens [38].

Table 3 showed the IC₅₀ values (means±SD) of the methanol extract of *C. aculeata* compared with the methanol extract of *Toninia candida* [40]. Statistical analysis IC₅₀ values of the antioxidant potential of the methanol extracts of *C. aculeata* and *T. candida* [40] showed the existence of statistical significance in the metal chelating and hydroxyl radical scavenging activities.

CONCLUSION

In conclusion, the results of our study showed that the tested extracts of *C. aculeata* demonstrated antioxidant activity. These results indicate the application of this lichen as source of natural antioxidants that could be

used as a possible food supplement, in the pharmaceutical industry and in the treatment of various diseases. The obtained results represent a good basis for a more detailed phytochemical examination of *C. aculeata*. Future research can be focused on the identification and isolation of the active components from *C. aculeata* and examination of their biological activities.

given by the Faculty of Medical sciences, University of Kragujevac.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was funded by the grants given by the Ministry of Education and Science of the Republic of Serbia (grant no. 5251) and Junior Project (No. 2011/05)

REFERENCES

- Halliwell B. How to characterize an antioxidant: an update. *Biochem Soc Symp.* 1995; 61:73-101.
- Sato M, Ramarathnam N, Suzuki Y, Ohkubo T, Takeuchi M, Ochi H. Varietal differences in the phenolic content and superoxide radical scavenging potential of wines from different sources. *J Agric Food Chem.* 1996; 44(1):37-41.
- Squadrito GL, Pryor WA. Oxidative chemistry of nitric oxide: the role of superoxide, peroxyxynitrite and carbon dioxide. *Free Radic Biol Med.* 1998; 25(4-5):392-403.
- Yildirim A, Mavi A, Oktay M, Kara AA, Algur ÖF, Bilaloglu V. Comparison of antioxidant and antimicrobial activities of tilia (*Tilia argentea* Desf ex DC), sage (*Salvia triloba* L.) and black tea (*Camellia sinensis*) extracts. *J Agric Food Chem.* 2000; 48(10):5030-4.
- Huda-Faujan N, Norriham A, Norrakiah AS, Babji AS. Antioxidant activity of plants methanolic extracts containing phenolic compounds. *Afr J Biotechnol.* 2009; 8(3):484-9.
- Halliwell B, Gutteridge JM. *Free Radical in Biology and Medicine.* Oxford: Clarendon Press; 1989.
- Halliwell B. Free radicals, antioxidants and human disease: curiosity, cause or consequence? *Lancet* 1994; 344(8924):721-4.
- Davies KJ. Oxidative stress: the paradox of aerobic life. *Biochem Soc Symp.* 1995; 61:1-31.
- Robinson EE, Maxwell SR, Thorpe GH. An investigation of the antioxidant activity of black tea using enhanced chemiluminescence. *Free Radic Res.* 1997; 26(3):291-302.
- Sangameswaran B, Balakrishnan BR, Deshraj C, Jayakar B. In vitro antioxidant activity of roots of *Thespesia lampas* Dalz and Gips. *Pak J Pharm Sci.* 2009; 22(4):368-72.
- Büyükkokuroğlu ME, Gülçin İ, Oktay M, Küfrevioğlu Öİ. In vitro antioxidant properties of dantrolene sodium. *Pharmacol Res.* 2001; 44(6):491-4.
- Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad of Sci U S A.* 1993; 90(17):7915-22.
- Pietta P, Simonetti P, Mauri P. Antioxidant activity of selected medicinal plants. *J Agric Food Chem.* 1998; 46(11):4487-90.
- Yen GC, Hsieh CL. Antioxidant activity of extracts from *Du-Zhong* (*Eucommia ulmoides*) toward various lipid peroxidation in vitro. *J Agric Food Chem.* 1998; 46(10):3952-57.
- Wichi HP. Enhanced tumor development by butylated hydroxytoluene (BHT) in the liver, lung and gastro-intestinal tract. *Food Chem Toxicol.* 1986; 24(10-11):1127-30.
- Grice HC. Safety evaluation of butylated hydroxyanisole from the perspective of effect on forestomach and oesophageal squamous epithelium. *Food Chem Toxicol.* 1988; 26(8):717-23.
- Souri E, Amin G, Farsam H, Jalalizadeh H, Barezi S. Screening of thirteen medicinal plant extracts for antioxidant activity. *Iran J Pharm Res.* 2008; 7(2):149-54.
- Rechner AR, Kuhnle G, Bremmer P, Hubbard GP, Moore KP, Rice-Evans CA. The metabolic fate of dietary polyphenols in humans. *Free Radic Biol and Med.* 2002; 33(2):220-35.
- Zhang WM, Li B, Han L, Zhang HD. Antioxidant activities of extracts from areca (*Areca catechu* L.) flower, husk and seed. *Afr J Biotechnol.* 2009; 8(16):3887-92.
- Eisenreich W, Knispel N, Beck A. Advanced methods for the study of the chemistry and the metabolism of lichens. *Phytochem Rev.* 2011; 10(3):445-56.
- Devi GK, Anantharaman P, Kathiresan K, Balasubramanian T. Antimicrobial activities of the lichen *Roccella belangeriana* (Awasthi) from mangroves of Gulf of Mannar. *Indian J Geomarine Sci.* 2011; 40(3):449-53.
- Shukla V, Joshi GP, Rawat MSM. Lichens as a potential natural source of bioactive compounds: a review. *Phytochem Rev.* 2010; 9(2):303-14.

23. Manojlović N, Ranković B, Kosanić M, Vasiljević P, Stanojković T. Chemical composition of three *Parmelia* lichens and antioxidant, antimicrobial and cytotoxic activities of some their major metabolites. *Phytomedicine* 2012; 19(13):1166-72.
24. Ranković B, Kosanić M, Manojlović N, Rančić A, Stanojković T. Chemical composition of *Hypogymnia physodes* lichen and biological activities of some its major metabolites. *Med Chem Res.* 2014; 23(1):408-16.
25. Kosanić M, Ranković B, Stanojković T, Rančić A, Manojlović N. *Cladonia* lichens and their major metabolites as possible natural antioxidant, antimicrobial and anticancer agents. *LWT - Food Sci Technol.* 2014; 59(1):518-25.
26. Hidalgo ME, Fernández E, Quilhot W, Lissi E. Antioxidant activity of depsides and depsidones. *Phytochemistry* 1994; 37(6):1585-7.
27. Türk AÖ, Yılmaz M, Kivanç M, Türk H. The Antimicrobial activity of extracts of the lichen *Cetraria aculeata* and its protolicheterrinic acid constituent. *Z Naturforsch C.* 2003; 58(11-12):850-4.
28. Zeytinoglu H, Incesu Z, Tuylu BA, Turk AO, Barutca B. Determination of genotoxic, antigenotoxic and cytotoxic potential of the extract from lichen *Cetraria aculeata* (Schreb.) Fr. in vitro. *Phytother Res.* 2008; 22(1):118-23.
29. Singleton V, Orthofer R, Lamuela-Raventos RM. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of folin-ciocalteu reagent. *Methods Enzymol.* 1999; 299:152-78.
30. Prieto P, Pineda M, Aguilar M. Spectrophotometric quantitation of antioxidant capacity through the formation of a phosphomolybdenum complex: specific application to the determination of vitamin E. *Anal Biochem.* 1999; 269(2):337-41.
31. Takao T, Kitatani F, Watanabe N, Yagi A, Sakata K. A simple screening method for antioxidants and isolation of several antioxidants produced by marine bacteria from fish and shellfish. *Biosci Biotech Biochem.* 1994; 58(10):1780-83.
32. Kumarasamy Y, Byres M, Cox PJ, Jaspars M, Nahar L, Sarker SD. Screening seeds of some Scottish plants for free radical scavenging activity. *Phytother Res.* 2007; 21(7):615-21.
33. Hsu CK, Chiang BH, Chen YS, Yang JH, Liu CL. Improving the antioxidant activity of buckwheat (*Fagopyrum tataricum* Gaertn) sprout with trace element water. *Food Chem.* 2008; 108(2):633-41.
34. Carter P. Spectrophotometric determination of serum iron at the submicrogram level with a new reagent (ferrozine). *Anal Biochem.* 1971; 40(2):450-58.
35. Yan LY, Teng LT, Jhi TJ. Antioxidant properties of Guava fruits: comparison with some local fruits. *Sunway Acad J.* 2006; 3:9-20.
36. Hinneburg I, Dorman HJD, Hiltunen R. Antioxidant activities of extracts from selected culinary herbs and spices. *Food Chem.* 2006; 97(1):122-29.
37. Behera BC, Verma N, Sonone A, Makhija U. Determination of antioxidative potential of lichen *Usnea ghattensis* in vitro. *LWT - Food Sci Technol.* 2006; 39(1):80-5.
38. Gulluce M, Aslan A, Sokmen M, Sahin F, Adiguzel A, Agar G, et al. Screening the antioxidant and antimicrobial properties of the lichens *Parmelia saxatilis*, *Platismatia glauca*, *Ramalina pollinaria*, *Ramalina polymorpha* and *Umbilicaria nylanderiana*. *Phytomedicine* 2006; 13(7):515-21.
39. Ranković B, Ranković D, Kosanić M, Marić D. Antioxidant and antimicrobial properties of the lichens *Anaptychia ciliaris*, *Nephroma parile*, *Ochrolechia tartarea* and *Parmelia centrifuga*. *Cent Eur J Biol.* 2010; 5(5):649-55.
40. Manojlović NT, Vasiljević PJ, Mašković PZ. Chemical composition and antioxidant activity of lichen *Toninia candida*. *Rev Bras Farmacogn.* 2012; 22(2):291-98.
41. Marković ZS, Manojlović NT. Analytical characterization of lichexanthone in lichen: HPLC, UV spectroscopic, and DFT analysis of lichexanthone extracted from *Laurera benguelensis* (Mull. Arg.) Zahlbr. *Monatsh Chem.* 2010; 141(9):945-52.
42. Brisdelli F, Perilli M, Sellitri D, Piovano M, Garbarino JA, Nicoletti M, et al. Cytotoxic activity and antioxidant capacity of purified lichen metabolites: an in vitro study. *Phytother Res.* 2013; 27(3):431-7.
43. Gülçin İ, Oktay M, Küfrevioğlu Öİ, Aslan A. Determination of antioxidant activity of lichen *Cetraria islandica* (L) Ach. *J Ethnopharmacol.* 2002; 79(3):325-9.
44. Katalinic V, Milos M, Kulisic T, Jukic M. Screening of 70 medicinal plant extracts for antioxidant capacity and total phenols. *Food Chem.* 2006; 94(4):550-7.
45. Behera BC, Verma N, Sonone A, Makhija U. Optimization of culture conditions for lichen *Usnea ghattensis* G. awasthi to increase biomass and antioxidant metabolite production. *Food Technol Biotechnol.* 2009; 47(1):7-12.
46. Mitrović T, Stamenković S, Cvetković V, Tošić S, Stanković M, Radojević I, et al. Antioxidant, antimicrobial and antiproliferative activities of five lichen species. *Int J Mol Sci.* 2011; 12(8):5428-48.
47. Hatano T, Edamatsu R, Hiramatsu M, Mori A, Fujita Y, Yasuhara T, et al. Effect of interaction of tannins with co-existing substances. VI. Effects of tannins and related polyphenols on superoxide anion radical and on 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl radical. *Chem Pharm Bull.* 1989; 37(8):2016-21.
48. Manojlović NT, Vasiljević PJ, Mašković PZ, Jušković M, Bogdanović-Dušanović G. Chemical Composition, Antioxidant, and Antimicrobial Activities of Lichen *Umbilicaria cylindrica* (L.) Delise (Umbilicariaceae). *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012; 1-8.

ANTIOKSIDATIVNA AKTIVNOST LIŠAJA CETRARIA ACULEATA

Tomović J.¹, Rančić A.¹, Vasiljević P.², Mašković P.³, Živanović S.⁴, Manojlović N.¹, Sovrlić M.¹

¹ Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac, Srbija

² Prirodno-matematički fakultet, Univerzitet u Nišu, Niš, Srbija

³ Agronomski fakultet, Univerzitet u Kragujevcu, Čačak, Srbija

⁴ Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Niš, Serbia

SAŽETAK

Cilj ovog istraživanja je da se odrede antioksidantna svojstva lišaja *Cetraria aculeata* koji raste u Srbiji. Antioksidativna aktivnost metanolnog i etilacetatnog ekstrakta lišaja je testirana različitim metodama: određivanje ukupnog fenolnog sadržaja, određivanje ukupnog antioksidativnog kapaciteta, aktivnosti slobodnih radikala DPPH, inhibitorna aktivnost prema lipidnoj peroksidaciji, sposobnost vezivanja ferio jona i aktivnost hidrosil radikala. Ekstrakti lišaja *C. aculeata* pokazali su značajnu antioksidativnu aktivnost. Metanolni ekstrakt je pokazao veće vrednosti za ukupne fenole i ukupni antioksidativni kapacitet u odnosu na etilacetatni ekstrakt, dok je etilacetatni ekstrakt pokazao bolje rezultate za aktivnosti DPPH radikala, inhibitornu aktivnost prema lipidnoj peroksidaciji, sposobnost i aktivnosti hidrosil radikala nego metanolni ekstrakt. Ovo je prvi prikaz antioksidativnih svojstava vrste *Cetraria aculeata*. Rezultati antioksidativne aktivnosti ukazuju na primenu ovog lišaja kao izvora prirodnih antioksidanata koji se mogu koristiti kao mogući dodatak ishrani, u farmaceutskoj industriji i u lečenju različitih bolesti.

Ključne reči: ROS, antioksidativna aktivnost, lišaj, *Cetraria aculeata*.

COMPARISON OF DIFFERENT DEFINITIONS OF THE METABOLIC SYNDROME IN RELATION TO CORONARY ARTERY DISEASE IN HIGH RISK SERBIAN POPULATION

AUTHORS

Veličković I.¹, Milin-Lazović J.², Nestorović E.³, Ćirković A.², Savić M.³, Stojković N.¹, Mašić S.⁴, Milić N.²

¹ Medical College of Professional Studies, Zemun, Belgrade, Serbia

² Institute for Medical Statistics and Informatics, Faculty of Medicine University of Belgrade, Serbia

³ Clinic for Cardiosurgery, Clinical Center of Serbia

⁴ Department for Primary Health Care and Public Health, Faculty of Medicine University of East Sarajevo

CORRESPONDENT

NATAŠA MILIĆ

Institute for Medical Statistics and Informatics, Medical Faculty University of Belgrade, Serbia

✉ silly_stat@yahoo.com

SUMMARY

While different definitions for the diagnosis of metabolic syndrome (MetS) have been proposed, their applicability brings confusion about which criteria should be used in clinical practice. This was an observational cross-sectional study conducted during October 2008. in 3 university hospital centers in the north, midst and south of the Serbia. 1715 patients were recruited from outpatient clinical practice and primary health care offices: 37% males and 63% females, aged 34-80 years. To evaluate the impact of different criteria in discriminating high risk population for coronary artery disease (CAD) we used NCEP-ATP III, AHA/NHLBI and IDF definitions. 21,7% (373) from the patients included in the study sustained CAD. The prevalence of MetS in the CAD group was 84,7%, 86,1% and 82,0%, respectively, compared with 58,3%, 60,6% and 61,2% in the control group ($p < 0.0001$). ROC curves plotted by the probabilities for CAD calculated in the logistic models for each definition (adjusted for age, sex, smoking and educational status) indicated that NCEP-ATP III and NHLBI-AHA definitions had a better predictive accuracy compared with IDF ($p = 0,006$ and $p = 0,016$, respectively). When the waist girth is introduced in NCEP-ATP III and NHLBI-AHA definitions as obligatory, this distinction was lost. The NCEP-ATP III and AHA/NHLBI definition is more suitable for discrimination of MetS diagnosis, than the later proposed IDF definition in the subjects of the given population. Inclusion of waist circumference as obligatory criteria failed to show increase in predictive accuracy for CAD.

Keywords: metabolic syndrome, central adiposity, coronary artery disease

INTRODUCTION

After a brief loss of interest in metabolic syndrome (MetS), upon the criticism made on account of its diagnosis, the metabolic syndrome comes back into the spotlight, mainly because of its link with the global epidemics of cardiovascular diseases (CVD) and type 2 diabetes. This relationship was well established, but using different definitions proposed by several groups, brings confusion in clinical practice about which criteria should be used for the population of the given interest.

The most widely used is the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) definition [1]. In contrast to the definition of the World Health Organization (WHO) [2], it does not require the determination of insulin levels, thereby facilitating the assessment of MetS prevalence. The NCEP ATP III definition has been modified by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI) [3,4]. The major adjustment was to in-

clude persons reporting a history of current antihypertensive drug or lipid lowering medication use regardless of measured values.

Later proposed, the International Diabetes Federation (IDF) definition introduced [5] a central adiposity as a prerequisite to the diagnosis of the MetS. This definition, which was made with the intent to be globally applicable, also reduced the cutoff value for discriminating the central adiposity [6].

Consequently, we have multiple definitions for metabolic syndrome using in clinical practice now, some of which require central obesity as mandatory criterion for the diagnosis, and not others, while situation is even more complicated by the existence of different limits for discrimination of abdominal obesity.

There are only few studies related to the problem of different definitions showing their effect on the actual prevalence of the MetS in the given population [7-12], and even less emphasizing the unique role of central obesity in it [13-15].

STUDY OBJECTIVE

The aim of this study was [1] to assess the impact of the NCEP ATP III, AHA/NHLBI and IDF definitions on the overall prevalence rate of the MetS in high risk patients for coronary artery disease (CAD) recruited in a primary health care setting and outpatient clinical practice, [2] to determine the predictive power of these three different definitions of MetS for CAD, and [3] to establish the impact of abdominal obesity when it's introduced by different levels as a mandatory inclusion criteria for defining metabolic syndrome.

MATERIAL AND METHODS

Study design and recruitment modalities: This was an observational cross-sectional study conducted during October 2008. in 3 university hospital centers in the north, midst and south of the Serbia. Physicians were recruited in different settings in clinical practice - office or hospital based cardiologists, endocrinologists / diabetologists and primary care physicians/internists - on the one third bases. Number of physicians recruited was proportional to the population size gravitating to the city outpatient clinics and primary health care offices. The every patient of a consultation day was invited to participate in the study whatever his/her condition or reason for consultation, with a target of 12 subjects to be recruited for each physician (maximum 20).

Inclusion and exclusion criteria: Patients were eligible if they were a male or female outpatient between 35 and 80 years of age and had signed an informed consent prior to any study procedures. Exclusion criteria were: subject currently hospitalized, any major surgery performed within the past 30 days, myocardial infarction or stroke within the past 30 days, pregnant or breast-feeding woman, presence of cirrhosis with ascites, known hyperthyroidism or hypothyroidism, current treatment with oral retinoids (acne, psoriasis), systemic corticosteroids, antiretroviral or anti-obesity drugs (e.g., sibutramine, orlistat), CB1 blocker, actual or anticipated geographic or social factors that would prevent the subject from undergoing the fasting blood sample. Information on all criteria was collected using a questionnaire.

Sample size estimation: The sample size calculation was defined at country level and based on 95% confidence interval to estimate the prevalence of MetS. With computed lower bound border of expected prevalence range (20-70%) and a chosen precision of 2% the estimated number of patients was 1535. Assuming a rate of up to 10% of subjects with missing data, a total number of 1690 patients were intended for enrollment.

Data Collected: All parameters required for diagnosis of MetS were assessed - anthropometric parameters and data on cardiovascular risk factors as well as data on therapy for hypertension, dyslipidemia and diabetes mellitus. Patient's assessment was carried out during a single visit to physician, with related fasting blood samples analysis completed up in seven days (to maximum three weeks) after the visit.

Anthropometric parameters: The body weight was assessed using a calibrated standard balance beam, height was measured by standard height bar, and the

body mass index (BMI) was calculated as weight (kg) divided by height (m²) [16]. Waist circumference (WC) was measured at the midway between the lower rib and the iliac crest [16].

Blood pressure: Blood pressure measurements were taken using appropriately sized cuffs and the auscultator method recommended by the Seventh report of the Joint National Committee on prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure [17].

Biochemical tests: For estimating the metabolic parameters, fasting blood glucose (FBG) and lipoproteins, blood samples were obtained after an overnight fast and abstention from liquids. The levels of FBG, total cholesterol (TC), serum triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL) were estimated using the commercial kits on an automated analyzer.

Smoking: Each participant was classified as a non-smoker, former smoker, or current smoker, but for the purpose of the present study "ever smoker" status (current or former) was used.

Educational status: Educational status was assessed by terms of credentials earned. Each participant was classified as: elementary school, high school, college and university or without any education. In the present study division on lower and higher levels (college and university) of educational status was used.

Metabolic syndrome definitions: To evaluate the impact of different criteria and cutoff values for diagnosing the MetS, the prevalence was assessed using NCEP ATP III, AHA/NHLBI and IDF definitions. Since numerous studies using the NCEP ATP III definition included a history of current antihypertensive drug or lipid lowering medication use regardless of measured values, although explicitly not mentioned in the original definition (Table 1), we considered subjects using medication as having MetS (modified NCEP ATP III definition).

Statistical analysis: Data are expressed as mean values with standard deviations or as medians with interquartile ranges (for skewed data - not Gaussian distribution). The normal distribution of each variable was tested by Kolmogorov-Smirnov's test. Categorical data are presented by absolute numbers with percentages and 95% confidence intervals, and analyzed using a chi-square test. For continuous variables, Student's t test or the Mann-Whitney U-test was used. To evaluate the impact of the 3 different definitions of MetS on CAD incidence, several logistic regression models were performed: univariate models where each model separately included only one of the 3 definitions of MetS as an independent predictor variable, and multivariate models, adjusted for age, gender, smoking and educational status. In all regressions, CAD was the dependent variable. The accuracy of the definitions in predicting CAD events was assessed by the means of the Receiver Operating Characteristic (ROC) curves, and their respective areas under the curve (AUC). A ROC curve is a graph of sensitivity versus 1-specificity for various cut-off points of a positive diagnostic test result, herein the probability of CAD development was calculated by the models. Statistical analysis was performed using SPSS, version 17.0, software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). For comparison between ROC curves MedCalc statistical software has been used. p-value below 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

1715 patients were included in the study (63,1% females, mean age: 58,5±9,8 years), of whom 373 (21,7%) sustained coronary artery disease, while for 48 patients (2,8%) there are no data on the existence of coronary disease. The clinical, demographic and laboratory characteristics of the study population, according to the presence or not of CAD and to their classification using 3 different definitions of MetS are shown in Tables 2 and 3.

By applying the different definitions of MetS according to NCEP ATP III, NHLBI/AHA and IDF, its prevalence in the CAD group was 84,7%, 86,1% and 82,0%, respectively, compared with 58,3%, 60,6% and 61,2% in the control group (statistically significant difference for all comparisons between the two groups, $p<0.0001$).

Univariate logistic regression models revealed that all 3 definitions of MetS were significantly associated with the presence of CAD ($p<0,0001$), which are also shown with definitions where is waist circumference introduced as mandatory criteria for the diagnosis of metabolic syndrome (Table 4).

After adjusting for age, gender, smoking and educational status, all 3 definitions remain independently associated with the presence of CAD ($p<0,0001$).

In order to distinct which definition model has a better predictive accuracy for CAD development, ROC curves were plotted and areas under the curve (AUC) with 95% confidence intervals for AUC were estimated (Table 5).

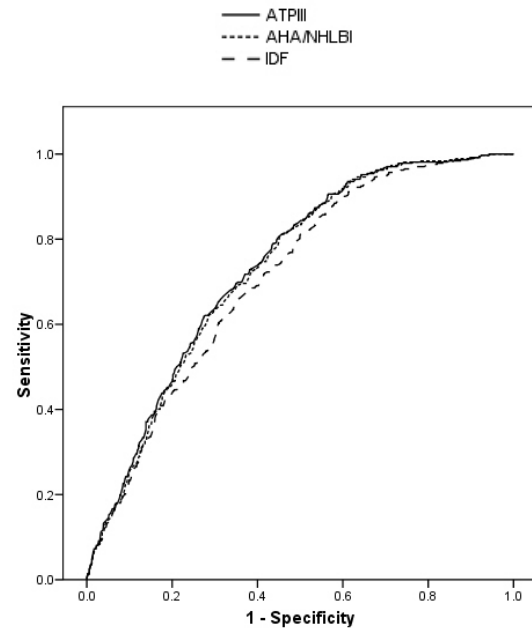


Figure 1. Plots of Receiver-Operating Characteristic (ROC) curves for the probabilities of the three multivariate models (each one containing a different definition of metabolic syndrome) used to predict coronary artery disease. (NCEP ATP, National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel; NHLBI/AHA, National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association; IDF, International Diabetes Federation)

Table 1. NCEP ATP III, AHA/NHLBI and IDF criteria for definition of metabolic syndrome

Criterion	NCEP ATP III Three or more of the following	AHA/NHLBI Three or more of the following	IDF Waist circumference plus any two of the following
Systolic and/or diastolic BP	≥130/85 mmHg or under therapy	≥130/85 mmHg or under therapy	≥130/85 mmHg or under therapy
HDL cholesterol	<1,03/1,29 mmol/L or under therapy	<1,03/1,29 mmol/L or under therapy	<1,03/1,29 mmol/L or under therapy
Triglycerides	≥1,7 mmol/L or under therapy	≥1,7 mmol/L or under therapy	≥1,7 mmol/L or under therapy
Waist circumference M/F	>102/88 cm	>102/88 cm	>94/80 cm
Fasting plasma glucose	≥6,1 mmol/L or under therapy	≥5,6 mmol/L or under therapy	≥5,6 mmol/L or under therapy

BP - blood pressure

Table 2. Baseline clinical and laboratory characteristics in the study population, according to the presence of coronary artery disease (CAD)

Variable	Coronary artery disease (CAD)		P
	CAD - (n=1294)	CAD + (n=373)	
Age (years)	57,3 ± 9,9	62,6 ± 8,4	<0,0001
Gender (male), n (%)	439 (33,9)	177 (47,5)	<0,0001
Smoking (former/current), n (%)	609 (47,1)	186 (49,9)	0,340
Educational status (higher level), n (%)	460 (35,7)	117 (31,4)	0,125
BMI (kg/m ²)	27,8 (6,3)	28,6 (4,7)	<0,0001
Waist circumference in females (cm)	90,00 (17)	96,50 (16)	<0,0001
Waist circumference in males (cm)	100,00 (15)	104,00 (13)	<0,0001
HDL cholesterol in females (mmol/L)	1,40 (0,45)	1,33 (0,41)	<0,0001
HDL cholesterol in males (mmol/L)	1,18 (0,36)	1,11 (0,33)	<0,0001
Triglycerides (mmol/L)	1,59 (1,06)	1,73 (1,21)	0,002
Systolic BP (mmHg)	136 (30)	140 (25)	0,022
Diastolic BP (mmHg)	80 (10)	80 (10)	0,180
Glucose (mmol/L)	5,5 (1,5)	5,8 (1,9)	<0,0001

BP - blood pressure

Table 3. Prevalence of each item of metabolic syndrome according to the 3 different definitions of MetS

Variable	Coronary artery disease (CAD)		P
	CAD - (n=1294)	CAD + (n=373)	
Systolic and/or diastolic BP increased or under therapy	1090 (84,2; 82,2-86,2)	364 (97,6; 96,0-99,0)	<0,0001
HDL cholesterol decreased or under therapy	601 (46,4; 43,7-49,2)	268 (71,8; 67,3-76,4)	<0,0001
Triglycerides increased or under therapy	687 (53,1; 50,4-55,8)	289 (77,5; 73,2-81,7)	<0,0001
Waist circumference increased ATP III/NHLBI-AHA	734 (56,7; 54,0-59,4)	255 (68,4; 63,6-73,1)	<0,0001
Waist circumference increased IDF	1050 (81,1; 79,0-83,3)	328 (87,9; 84,6-91,2)	<0,0001
Glucose increased or under therapy ATP III	516 (39,9; 37,2-42,5)	199 (53,4; 48,3-58,4)	<0,0001
Glucose increased or under therapy NHLBI-AHA/IDF	636 (49,1; 46,4-51,9)	229 (61,4; 56,4-66,3)	<0,0001
MetS, NCEP-ATP III	754 (58,3; 55,6-61,0)	316 (84,7; 81,1-88,4)	<0,0001
MetS, NHLBI-AHA	784 (60,6; 57,9-63,7)	321 (86,1; 82,5-90,0)	<0,0001
MetS, IDF	792 (61,2; 58,6-63,4)	306 (82,0; 78,1-86,0)	<0,0001

Data are presented as n (%; 95%CI)

Table 4. Logistic regression analysis models for presence of coronary artery disease in relation to the MetS defined by different definitions

Presence of MetS according to	OR	95%CI for OR	OR adjusted	95%CI for OR adjusted	P
NCEP-ATP III	3,970	2,933- 5,375	4,084	2,971-5,615	<0,0001 [#]
NHLBI-AHA	4,016	2,935- 5,494	3,956	2,854-5,482	<0,0001 [#]
IDF	2,650	2,002- 3,507	2,652	1,967-3,576	<0,0001 [#]
NCEP-ATP III with mandatory WC	2,403	1,892- 3,051	2,559	1,985-3,299	<0,0001 [#]
NHLBI-AHA with mandatory WC	2,336	1,838- 2,969	2,403	1,863-3,098	<0,0001 [#]

[#] p value is for both unadjusted and adjusted models; adjustment were done for age, gender, smoking and educational status; WC - waist circumference

Table 5. Areas under the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve for various models (each one containing different definition of MetS) for presence of coronary artery disease

Presence of MetS according to	AUC	95%CI for AUC	AUC adjusted	95%CI for AUC adjusted	P
NCEP-ATP III	0,638	0,614-0,661	0,736	0,714-0,757	<0,0001 [#]
NHLBI-AHA	0,627	0,604-0,651	0,730	0,708-0,752	<0,0001 [#]
IDF	0,597	0,573-0,621	0,709	0,686-0,731	<0,0001 [#]
NCEP-ATP III with mandatory WC	0,607	0,575-0,639	0,717	0,695-0,739	<0,0001 [#]
NHLBI-AHA with mandatory WC	0,603	0,571-0,635	0,714	0,691-0,735	<0,0001 [#]

[#] p value is for both unadjusted and adjusted models; adjustment were done for age, gender, smoking and educational status

Probabilities of CAD development calculated by the previous (unadjusted and adjusted) logistic regression models were used to plot the ROC curves and to estimate the AUCs. The use of NCEP-ATP III and NHLBI-AHA definitions indicated better predictive accuracy compared with the definition model containing IDF: there is no statistical significance between ROC curves for NCEP-ATP III and NHLBI-AHA definitions (p=0,156), while there is significance between IDF definition and these two: p=0,006 (difference between areas 0,027; 95%CI for difference 0,008- 0,046) and p=0,016 (difference between areas 0,022; 95%CI for difference 0,004-0,039), respectively. When the weight girth is introduced in NCEP-ATP III and NHLBI-AHA definitions as obligatory, this distinction between definitions is lost (p=0,163; p=0,585 and p=0,344 respectively). The AUCs of the ROC analyses for 3 official definitions (NCEP-ATP III, NHLBI-AHA and IDF) based on the multivariate models are shown in Fig. 1.

DISCUSSION

In this observational study we assessed the predictive power of three different definitions (ATP III,

NHLBI/AHA and IDF) of MetS in high risk patients for CAD recruited in a primary health care setting and outpatient clinical practice. Also, we assessed the impact of the introduction of waist girth as mandatory criterion in the definitions of MetS. Our findings are consistent with previous reports indicating that all 3 definitions are predictive of CAD [11,12,18,19], but also that all three definitions give a different prevalence of MetS.

Recent studies indicated that the definition proposed by IDF may have higher accuracy in identifying individuals at very high cardiovascular risk compared with NCEP-ATP III and NHLBI definitions [20-22]. The IDF definition emphasizes WC, an established index of abdominal obesity [23] which provides information not only for conventional risk factors [24], but is oriented more towards cardiometabolic risk [25]. Therefore, the assumption is that it would be more likely to have stronger discriminative power than the current definitions in identifying future CAD events.

In our study, implementation of IDF criteria did not result in an increased predictive power of MetS for CAD compared with other definitions. This can be explained primarily with too strict criteria for WC in the IDF definition, which in turn, when being a mandatory criterion for diagnosing MetS at lower cut-off in ATP III and

NHLBI/AHA definitions, hasn't reinforced their predictive power, neither.

After performing multivariate analyses, adjusted for age, gender, smoking and educational status, results of the analysis remained unchanged.

There are discrepancies among studies investigating the accuracy of various MetS definitions in CAD prediction, that could be attributed to the use of different populations (general population or population under risk) and different endpoints (CAD vs. CVD events), making the results not entirely comparable. On the other hand, major changes in definitions like the inclusion of pharmacotherapy as criteria for hypertension, diabetes or dyslipidemia, i.e. [10,26-29] further hamper the interpretation of different study results. Pharmacotherapy is not mentioned in the original NCEP ATP III and AHA/NHLBI definitions and explicitly not included until the 2005 AHA/NHLBI update [4]. Besides, most of the studies included hypertensive medications, but not lipid lowering drugs. It remains an open point of discussion, if this would create a selection bias leading to an under- or overestimation of the true prevalence of MetS. In this study, subjects who were under any medical therapy were defined as meeting MetS criteria when using the NCEP ATP-III and NHLBI/AHA definitions, while IDF included this in its original definition.

In this study, the examined population was patients recruited in cardiology and endocrinology outpatient clinics and primary health care physicians' offices/internists', with the intention to compare the three most used MetS definitions as predictive tools for CAD events in the subjects who were at high risk for CAD in routine clinical practice. Also it was intended to show whether the introduction of WC as a mandatory criterion in the MetS definition increases its value for discrimination of the patients with increased risk of coronary disease. Therefore, the prevalence of MetS and increased WC was found to be high in the subjects of the given population and cannot be extrapolated to the general population.

CONCLUSION

In conclusion, the definition of MetS according to NCEP-ATP III and NHLBI/AHA criteria were found to be significantly better predictors of CAD than the IDF one, after adjustment for confounders. Although it was expected that inclusion of WC as an obligatory criterion would add more prognostic information beyond MetS official definitions, this analysis failed to show increase in predictive accuracy for CAD.

The findings of our study should be interpreted with the caution of the limitations that brings cross-sectional design, so the longitudinal study will be conducted to prove that subjects with MetS are really more prone to develop atherosclerotic cardiovascular disease, even though some recently published studies (30) concluded that MetS is not a sensible tool for predicting the risk of CAD.

REFERENCES

1. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
2. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-553.
3. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association. *Circulation* 2004;109:433-438.
4. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Jr., Spertus JA, Costa F. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-2752.
5. Federation ID. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrom. International Diabetes Federation www.idf.org; 2005. pp. 1-14.
6. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-1062.
7. Nilsson PM, Engstrom G, Hedblad B. The metabolic syndrome and incidence of cardiovascular disease in non-diabetic subjects a population-based study comparing three different definitions. *Diabet Med* 2007;24:464-472.

8. Saely CH, Koch L, Schmid F, Marte T, Aczel S, Langer P, Hoefle G, Drexel H. Adult Treatment Panel III 2001 but not International Diabetes Federation 2005 criteria of the metabolic syndrome predict clinical cardiovascular events in subjects who underwent coronary angiography. *Diabetes Care* 2006;29:901-907.
9. Tong PC, Kong AP, So WY, Yang X, Ho CS, Ma RC, Ozaki R, Chow CC, Lam CW, Chan JC, Cockram CS. The usefulness of the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III definitions of the metabolic syndrome in predicting coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(5):1206-1211.
10. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Does the new International Diabetes Federation definition of the metabolic syndrome predict CHD any more strongly than older definitions? Findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetologia* 2006;49:41-48.
11. Qiao Q. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. *Diabetologia* 2006;49:2837-2846.
12. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, Isles C, Macfarlane PW, Packard CJ, Cobbe SM, Shepherd J. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003;108:414-419.
13. Koutsovasilis A, Protosaltis J, Triposkiadis F, Kokkoris S, Milionis HJ, Zairis MN, Skoularigis J, Koukoulis G, Korantzopoulos P, Melidonis A, Foussas SG. Comparative Performance of Three Metabolic Syndrome Definitions in the Prediction of Acute Coronary Syndrome. *Inter Med* 2009;48:179-187.
14. Katzmarzyk PT, Janssen I, Ross R, Church TS, Blair SN. The importance of waist circumference in the definition of metabolic syndrome: prospective analyses of mortality in men. *Diabetes Care* 2006;29:404-409.
15. Parapid B, Ostojic MC, Lalic NM, Micic D, Damjanovic S, Bubanja D, Simic D, Lalic K, Polovina S, Marinkovic J, Milic NM. Risk factors clustering within the metabolic syndrome: a pattern or by chance? *Hellenic J Cardiol*. 2014;55(2):92-100.
16. World Health Organization. *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic*. Geneva: WHO; 1998.
17. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289(19):2560-2572.
18. Hwang YC, Jee JH, Oh EY, Choi YH, Lee MS, Kim KW, Lee MK. Metabolic syndrome as a predictor of cardiovascular diseases and type 2 diabetes in Koreans. *Int J Cardiol* 2009;134(3):313-321.
19. Wang C, Hou X, Bao Y, Pan J, Zuo Y, Zhong W, Jia W, Xiang K. The metabolic syndrome increased risk of cardiovascular events in Chinese-A community based study. *Int J Cardiol* 2008 Nov 27. [Epub ahead of print]
20. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M. Hyperinsulinemic microalbuminuria. A new risk indicator for coronary heart disease. *Circulation* 1995;91:831-837.
21. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation* 2004;109:112-10.
22. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care* 2007;30: 8-13.
23. Balkau B, Deanfield JE, Després JP, Bassan JP, Fox KAA, Smith SC. International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168 000 primary care patients in 63 countries. *Circulation* 2007;116(17):1942-1951.
24. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai P Jr, Razak F, Sharma AM, Anand SS; INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005;366(9497):1640-1649.
25. Cote M, Mauriege P, Bergeron J, et al. Adiponectinemia in visceral obesity: impact on glucose tolerance and plasma lipoprotein and lipid levels in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90: 1434-1439.
26. Ford ES. Prevalence of the Metabolic Syndrome Defined by the International Diabetes Federation Among Adults in the U.S. *Diabetes Care* 2005;28:2745-2749.
27. Lorenzo C, Serrano-Rios M, Martinez-Larrad MT, Gabriel R, Williams K, Gomez-Gerique JA, Stern MP, Haffner SM. Central adiposity determines prevalence differences of the metabolic syndrome. *Obes Res* 2003;11:1480-1487.
28. Sundstrom J, Riserus U, Byberg L, Zethelius B, Lithell H, Lind L. Clinical value of the metabolic syndrome for long term prediction of total and cardiovascular mortality: prospective, population based cohort study. *BMJ* 2006;332:878-882.
29. Gu D, Reynolds K, Wu X, Chen J, Duan X, Reynolds RF, Whelton PK, He J, Group IASAC. Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China. *Lancet* 2005;365:1398-1405.
30. Woodward M, Tunstall-Pedoe H. The metabolic syndrome is not a sensible tool for predicting the risk of coronary heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16(2):210-214.

KOMPARACIJA RAZLIČITIH DEFINICIJA METABOLIČKOG SINDROMA U RELACIJI SA BOLEŠĆU KORONARNIH ARTERIJA U VISOKO RIZIČNOJ POPULACIJI SRBIJE

Veličković I.¹, Milin-Lazović J.², Nestorović E.³, Ćirković A.², Savić M.³, Stojković N.¹, Mašić S.⁴, Milić N.²

¹ Visoka medicinska škola strukovnih studija, Zemun, Srbija

² Institut za medicinsku statistiku i informatiku, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija

³ Klinički centar Srbije

⁴ Medicinski fakultet Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Postoje različite definicije metaboličkog sindroma (MetS), ali su potrebni precizni kriterijumi za njihovu primenu u kliničkoj praksi. Primenili smo observacionu studiju poprecnog preseka, sprovedenu tokom oktobra 2008. godine, u 3 univerzitetska bolnička centra, u severnom, centralnom i južnom regionu Srbije. Ispitano je 1715 pacijenata na ambulantnom lečenju i lečenih u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, od čega 37% muškaraca i 63% žena, starosne dobi od 34-80 godina. U cilju evaluacije uticaja različitih kriterijuma na utvrđivanje populacije sa visokim rizikom za koronarne bolesti (KVB), koristili smo NCEP-ATP III, AHA/NHLBI i IDF definicije. Kod 27.7% (373) pacijenata uključenih u studiju je perzistirala koronarna bolest. Prevalenca metaboličkog sindroma u grupi sa koronarnom bolešću je bila 84.7%, 86.1% i 82.0% sledstveno, u poredjenju sa 58.3%, 60.6% i 61.2% u kontrolnoj grupi ($p < 0.0001$). ROC kriva vjerovatnoće izračunata na osnovu logističke regresije za svaku od definicija za kardiovaskularne bolesti koje smo računali smo logičkim modelom za svaku definiciju (uzimajući u obzir starost, pol, pušenje i stepen obrazovanja) je pokazala da su NCEP-ATP III i NHLBI-AHA definicije imale veću prediktivnu preciznost u poredjenju sa IDF ($p = 0,006$ and $p = 0,016$, sledstveno). Uvođenjem obima struka u NCEP-ATP III i NHLBI AHA definiciju kao obaveznu, ova razlika se gubi. NCEP-ATP III i AHA/NHLBI definicija je primenljivija za diskriminacionu analizu dijagnoze metaboličkog sindroma, od kasnije predložene IDF definicije kod ispitanika određene populacione grupe. Uključivanje obima struka, kao obaveznog kriterijuma nije pokazalo povećanje prediktivne preciznosti za koronarnu bolest.

Ključne reči: metabolički sindrom, centralna gojaznost, bolest koronarnih arterija

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 *BritishEnglish*. 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 prepoznatljiviji (standardne skraćenice, kao npr. DNK, sida, HIV, ATP). Za svaku skraćenicu pun termin treba navesti pri prvom navođenju u tekstu, sem ako nije standardna jedinica mere. Ne koristiti skraćenice u naslovu. Izbegavati korišćenje skraćenica u kratkom sadržaju, ali ako su neophodne, svaku skraćenicu ponovo objasniti pri prvom navođenju u tekstu.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Reference se citiraju prema Vankuverskom stilu (uniformisanim zahtevima za rukopise koji se predaju biomedicinskim časopisima), koji je uspostavio Međunarodni komitet urednika medicinskih časopisa (<http://www.icmje.org>), čiji format koriste *U.S. National Library of Medicine* i baze naučnih publikacija. Primere navođenja publikacija (članaka, knjiga i drugih monografija, elektronskog, neobjavljenog i drugog objavljenog materijala) možete pronaći na internet-stranici http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. 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.

Prpratno pismo. Uz rukopis obavezno priložiti:

- Odobrenje etičkog komiteta ustanove u kojoj je zapošljen autor rada,
- Odobrenje uprave ustanove u kojoj je zaposlen 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: SPOLJNA SKULPTORALNA DEKORACIJA MANASTIRA VISOKI DEČANI - XIV VEK

