

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 46
NUMBER 3-4
YEAR 2017

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

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK / EDITOR IN CHIEF

Prof. dr Radoslav Katanić

ZAMENIK GLAVNOG UREDNIKA / DEPUTY EDITOR

Doc. dr Bojana Kisić

SEKRETARI / EDITORIAL SECRETARY

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

- TEHNIKE RANDOMIZACIJE U PROTOKOLIMA ZA KLASTER RANDOMIZOVANE STUDIJE** / Mirjana Kostić, Dejana Stanisavljević, Aleksandra Ilić, Zoran Bukumirić, Marija Jovanović, Goran Trajković..... 1-5
- SISTEMATSKI PREGLED FAKTORSKE VALJANOSTI PSIHIJATRIJSKIH SKALA U LONGITUDINALNIM STUDIJAMA** / Ilić Aleksandra, Bukumirić Zoran, Kostić Mirjana, Jovanović Marija, Trajković Goran..... 7-12
- KOMPARACIJA KLINIČKIH, BIOHEMIJSKIH I MORFOLOŠKIH PARAMETARA KOD PACIJENATA SA HRONIČNIM HEPATITISOM B** / Vanja P. Ničković, Andrijana Odalović, Jelena Artonović, Boban Stolić..... 13-17
- UTICAJ UDRUŽENIH OFTALMOLOŠKIH STANJA NA VIDNU FUNKCIONALNOST I KVALITET ŽIVOTA KOD PACIJENATA SA KATARAKTOM I PSEUDOFAKIJOM** / Vukša Dubravka, Stamenković Divna, Đokić Olivera, Mirković Jana 19-22
- UTICAJ RAZLIČITIH DOZA CINK GLUKONATA NA ANTIOKSIDATIVNU AKTIVNOST METFORMINA I GLIBENKLAMIDA KOD EKSPERIMENTALNO IZAZVANOG DIJABETESA KUNIĆA** / Zorica Stanojević-Ristić, Julijana Rašić, Snežana Stević, Dragana Valjarević, Momčilo Stanić 23-29

STRUČNI RADOVI

- OBOLEVANJE OD NEMELANOMSKOG RAKA KOŽE** / Antonijević Aleksandar, Rančić Nataša, Todorović Branislav, Jasmina Stevanović, Krivokapić Marijana, Antonijević Ana..... 31-34
- PROBLEMI KOJI PRATE TERAPIJU HRONIČNE HIPERURIKEMIJE U REPUBLICI SRBIJI** / Miloš N Milosavljević, Milica N Milosavljević 35-41

PREGLEDNI ČLANCI

- ARTRITIS UROGENITALNE ILI ENTEROPATIJSKE PRIRODE - REITEROVA BOLEST** / Petković-Mirković Z, Mirković J, Milinić S, Novaković T, Dejanović Bogdan, Nikolic Gordana, Fajertag T, Janković G..... 43-46
- KOGNITIVNE FUNKCIJE BOLESNIKA SA EPILEPSIJOM LEČENIH TOPIRAMATOM** / Milošević Nenad, Biševac Boban, Snežana Filipović Danić, Dejanović Mirjana, Mirić Marko, Milošević Jovana..... 47-52

REVIJALNI ČLANCI

- TAKOTSUBO KARDIOMIOPATIJA** / Vladan M Perić, Nenad G Relić 53-59

TEHNIKE RANDOMIZACIJE U PROTOKOLIMA ZA KLASTER RANDOMIZOVANE STUDIJE

AUTORI

Mirjana Kostić 1, Dejana Stanislavljević 2, Aleksandra Ilić 1, Zoran Bukumirić 2, Marija Jovanović 3, Goran Trajković 2

1 Institut za preventivnu medicinu, Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija
2 Institut za medicinsku statistiku i informatiku, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija
3 Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

SAŽETAK

Uvod: Klaster randomizovane studije zbog svog specifičnog dizajna zahtevaju posebnu pažnju prilikom planiranja. Da bi se postigao balans i na nivou klastera i na nivou pojedinca kod ovih studija potrebno je primeniti tehnike randomizacije koje podrazumevaju ograničenu randomizaciju. Cilj: Utvrditi načine randomizacije i njihovu učestalost u protokolima za klaster randomizovane studije. Materijali i metod: Pretraživanjem bibliografske baze podataka MEDLINE dobijeno je 1020 bibliografskih jedinica, a u analizu su ušli samo protokoli za klaster randomizovane studije što je činilo ukupno 169 studija. Ekstrahovani su podaci o tehnikama randomizacije, jedinicama randomizacije i godine publikovanja protokola. Rezultati: Tehnika randomizacije sa najvećom učestalošću bila je stratifikacija (35,9%). Nakon stratifikacije najučestalija je prosta randomizacija (13,5%), zatim kombinacija blok i stratifikacije (10%), blok randomizacija (9,4%) i mečovanje (9,4%). Najučestalije jedinice randomizacije su zdravstvene ustanove (52%). Broj publikovanih protokola statistički značajno raste tokom vremena ($p < 0,01$). Zaključak: Istraživači češće pribegavaju tehnikama randomizacije koje podrazumevaju ograničenu randomizaciju.

Ključne reči: (stratifikacija, randomizacija, sistematski pregled)

UVOD

Randomizovane kontrolisane studije su široko poznate kao dizajn izbora u proceni efektivnosti zdravstvenih intervencija (1). Ključ uspeha randomizovanih kontrolisanih studija je randomizacija koja podrazumeva da svaki pojedinac ima jednake šanse za uključivanje u neku od studijskih grupa i čiji je glavni cilj da formira studijske grupe koje su ekvivalentne u svakom pogledu osim u intervenciji koja se ispituje (2).

Randomizovane kontrolisane studije u kojima se randomizacija sprovodi na nivou klastera, gde svi pojedinci u okviru istog klastera kao što je bolnica ili lekar opšte prakse, bivaju izloženi istom tretmanu, nazivaju se klaster randomizovane studije (3). Klasteri mogu da čine grupe pojedinaca, bolnice, škole, geografska područja, itd.

Randomizacija je nasumično razvrstavanje pacijenata određenim tretmanima u kliničkom ogledu i predstavlja osnov dobro sprovedene kliničke studije (4). Uobičajeni načini randomizacije su: prosta randomizacija, blok randomizacija, stratifikovana randomizacija, minimiziranje ili prilagođena randomizacija. Takođe je moguća i kombinacija ovih metoda, a postoje i druge specijalizovane metode (4).

Prosta randomizacija je metod koji je identičan bacanju novčića za svakog pojedinačnog ispitanika koji

ulazi u studiju. Ovaj način randomizacije je veoma jednostavan i lak za sprovođenje (5). Međutim, prosta randomizacija ne obezbeđuje jednake veličine ispitivanih grupa (6).

Metod blok randomizacije je veoma popularan u kliničkim ogledima. Blok randomizacija može da se koristi da obezbedi ravnotežu u broju pacijenata koji se raspoređuju tretmanima (4). Blok treba da sadrži jednak broj mogućih raspodela za interventnu i za kontrolnu grupu (6).

Blok randomizacija obezbeđuje ravnotežu u veličini uzorka, ali ne i ravnotežu kada su u pitanju karakteristike ispitanika. Sa prostom ili blok randomizacijom moguće je da postoje umerene, a ponekada i velike razlike u osobinama ispitanika (6). Mehanizmi koji obezbeđuju balans između prognostičkih faktora su najčešće stratifikacija i minimizacija (7).

Kada postoji više prognostičkih faktora, stratum se formira kao podgrupa za svaki faktor tako da je ukupan broj stratum ustvari broj podgrupa za svaki faktor (4). Iako stratifikovana randomizacija može da poveća statističku moć studije, ona ima i izvesne nedostatke. Često je praktično nemoguće izvršiti stratifikaciju prema svim bitnim prognostičkim faktorima (6).

Minimiziranje predstavlja metod adaptivne randomizacije koji podrazumeva raspodelu ispitanika tretmanima u cilju smanjenja razlike između ispitivanih grupa prema prognostičkim faktorima. Ovaj metod započinje prostom

KORESPONDENT

MIRJANA KOSTIĆ
Medicinski fakultet Univerziteta u
Prištini

✉ mirjana.kostic@med.pr.ac.rs

randomizacijom za prvih nekoliko ispitanika, a zatim se raspodela prilagođava u skladu sa postojećim nejednakostima u prognostičkim faktorima (4).

Svaka tehnika randomizacije ima određene prednosti i mane, a suština njihove primene je obezbeđivanje balansa.

Balans na početku praćenja ispitanika omogućava da se pri zaključivanju pođe od pretpostavke da su grupe na početku istraživanja jednake pa se dobijeni efekat pripisuje intervenciji. U klaster randomizovanim studijama neophodno je obezbediti balans kako na nivou pojedinca, tako i na nivou klastera (8).

Kompleksnost klaster randomizovanih studija koja se ogleda u različitim jedinicama randomizacije i opservacije zahteva poseban pristup u primeni tehnika randomizacije.

CILJ RADA

Cilj našeg istraživanja je bio da ispitamo vrstu i učestalost tehnika randomizacije u protokolima za klaster randomizovane studije.

MATERIJAL I METODE

Pretraživanjem bibliografske baze podataka MEDLINE koristeći sledeće niske reči u naslovu (cluster randomised trial [Title]), (cluster randomized trial [Title]), (randomised cluster trial [Title]), (randomized cluster trial [Title]), (field randomised trial [Title]), (field randomized trial [Title]), (randomised field trial [Title]), (randomized field trial [Title]), (community based randomised trial [Title]), (community based randomized trial [Title]), (randomised community based trial [Title]), (randomized community based trial [Title]), (community randomised trial [Title]), (community randomized trial [Title]), (randomised community trial [Title]), (randomized community trial [Title]), (group randomised trial [Title]), (group randomized trial [Title]), (randomised group trial [Title]), (randomized group trial [Title]), (place based randomised trial [Title]), (place based randomized trial [Title]), (randomised place based trial [Title]), (randomized place based trial [Title]), (randomised place trial [Title]), (randomized place trial [Title]), (place randomised trial [Title]), (place randomized trial [Title]), (prevention randomised trial [Title]), (prevention randomized trial [Title]), (randomised prevention trial [Title]), (randomized prevention trial [Title]) dobijeno je ukupno 1020 bibliografskih jedinica.

Pretraživanje je obuhvatilo vremenski period do kraja 2014. godine. Nije bilo ograničenja u odnosu na jezik na kojem je publikacija objavljena. Nakon obavljenog pretraživanja pristupilo se prikupljanju radova u celini. Nakon iščitavanja naslova i abstrakta u istraživanje su uključeni samo protokoli za klaster randomizovane studije. U analizu je ušlo 169 studija. Svaka publikacija je pregledana od strane dva nezavisna istraživača i ekstrahovani su podaci o tehnikama randomizacije koje su planirane u protokolima za klaster randomizovane studije, jedinicama randomizacije i o godinama publikovanja protokola.

Od statističkih metoda za analizu podataka primenjene su deskriptivne metode, metode za testiranje razlike učestalosti, i analiza linearnog trenda. Od

deskriptivnih metoda korišćeni su relativni brojevi, a od metoda za testiranje razlike učestalosti primenjen je hi kvadrat test. Za statističku obradu korišćen je statistički softverski paket SPSS 21. U postupku testiranja hipoteza za nivo statističke značajnosti (alfa nivo) uzeto je 0,05.

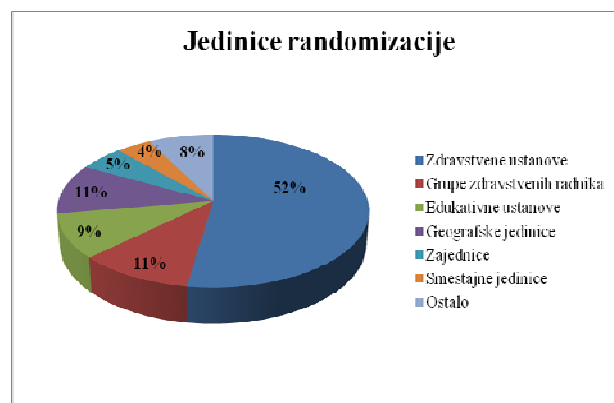
REZULTATI

Stratifikacija je statistički značajno učestalija u odnosu na ostale tehnike randomizacije ($p < 0,05$) i ona je navedena u 61 studiji protokola što čini 35,9%. Prosta randomizacija je navedena u 23 protokola (13,5%), blok randomizacija i stratifikacija su navedene u 17 protokola (10%), blok randomizacija u 16 (9,4%), a mečovanje u 16 (9,4) protokola. U 21 (12,4%) studiji protokola nije navedeno koje će se tehnike randomizacije primeniti (tabela 1.)

Tabela 1. Učestalost tehnika randomizacije u protokolima za klaster randomizovane studije

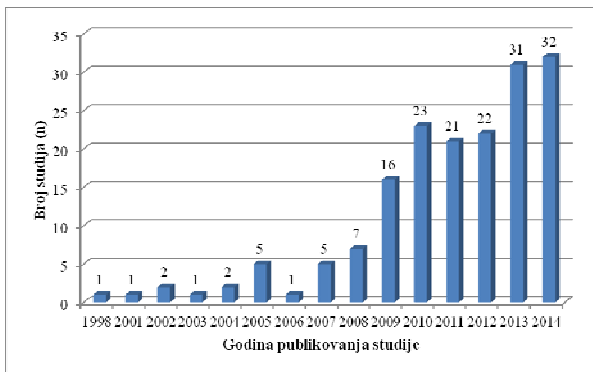
Tehnike randomizacije	n (%)
Prosta randomizacija	23 (13.5)
Blok randomizacija	16 (9.4)
Stratifikacija	61 (35.9)
Minimizacija	6 (3.5)
Mečovanje	16 (9.4)
Mečovanje i stratifikacija	6 (3.5)
Blok i stratifikacija	17 (10)
Ograničena randomizacija	2 (1.2)
Uravnotežena randomizacija	1 (0.6)
“Urn” (eng.) randomizacija	1 (0.6)
Nije navedeno	21 (12.4)
Ukupno	170 (100)

Zdravstvene ustanove su statistički značajno učestalije u odnosu na ostale jedinice randomizacije ($p < 0,05$) (grafikon 1).



Grafikon 1. Učestalost jedinica randomizacije

Broj publikovanih protokola za klaster randomizovane studije statistički značajno raste tokom vremena ($p < 0,001$).



Grafikon 2. Broj protokola za klaster randomizovane studije prema godinama publikovanja

DISKUSIJA

Primena klaster randomizovanih studija u medicinskim istraživanjima beleži konstantan porast u poslednjih dvadeset godina (9).

U klaster randomizovanim studijama jedinica randomizacije je klaster kojih može da bude svega nekoliko. U takvoj situaciji postoji velika verovatnoća da se prostom randomizacijom ne postigne balans između studijskih grupa što može da utiče na validnost rezultata istraživanja (10). Određeni autori smatraju da se u klaster randomizovanim studijama balans ne može postići primenom proste randomizacije (11).

Mečovanje i stratifikacija su popularne tehnike randomizacije u klaster randomizovanim studijama zato što povećavaju verovatnoću da interventne grupe budu uravnotežene prema prognostičkim faktorima na početku istraživanja što povećava statističku snagu studije (9).

U našem istraživanju najučestalija tehnika randomizacije je upravo stratifikacija koja se navodi u trećini publikovanih protokola. Stratifikacija kao najučestalija tehnika randomizacije u 47,8% studija je zabeležena i u sistematskom pregledu klaster randomizovanih studija iz oblasti oralnog zdravlja koje su sprovedene između 2005 i 2009 godine (12). Isaakidis i Ioannidis prikazuju učestalost stratifikacije u 47% istraživanja u sistematskom pregledu kojim su obuhvatili 50 klaster randomizovanih studija (13). Istraživanje koje su sveli Varnell i saradnici prikazuje stratifikaciju u 30% studija, drugu tehniku randomizacije po učestalosti nakon mečovanja (14). Visok procenat zastupljenosti stratifikacije kao tehnike koja doprinosi postizanju balansa doprinosi poboljšanju kvaliteta ovih studija.

Prosta randomizacija je u našem istraživanju zastupljena odmah nakon stratifikacije, ali za polovinu manje nego sama stratifikacija. Zastupljenost proste randomizacije u našim rezultatima je dosta manja u odnosu na istraživanja ostalih autora. U sistematskom pregledu preventivnih studija u dva časopisa koji je obuhvatio period od 1990. do 1993. godine, od 24 studije koje su ušle u istraživanje prosta randomizacija je bila primenjena u 50% studija (15).

Sistematski pregled klaster randomizovanih studija iz oblasti primarne zdravstvene zaštite koji je obuhvatio studije publikovane od 1997. do 2000. godine beleži učestalost proste randomizacije od 46% (16), a istraživanje koje je obuhvatilo klaster randomizovane studije koje se odnose na prevenciju raka publikovane od

2002. do 2006. godine prikazuje učestalost primene proste randomizacije od 40% (17). Ivers i saradnici u svom sistematskom pregledu prikazuju učestalost proste randomizacije u 41% studija (18), a Eldridge i saradnici učestalost ove tehnike u 39% studija (12).

Blok randomizacija, mečovanje, kao i kombinacija blok randomizacije i stratifikacije su u protokolima našeg istraživanja zastupljeni podjednako, ali manje od proste randomizacije.

Više od desetine protokola uopšte nije navelo tehnike randomizacije koje će biti primenjene u istraživanju. Da odsustvo opisa tehnika randomizacije nije neuobičajena pojava govore i podaci iz sistematskog pregleda klaster randomizovanih studija objavljenih u tri medicinska časopisa od 1997. do 2002. gde istraživači navode da u određenom broju studija nisu opisani načini kako je randomizacija obavljena (19). Izostanak navođenja tehnika randomizacije koje će se primeniti ostavlja mogućnost javljanja pristrasnosti čime utiče negativno na kvalitet izvođenja i izveštavanja klaster randomizovanih studija.

Jedinice randomizacije u protokolima su raznovrsne, a više od polovine jedinica randomizacije u našem istraživanju čine zdravstvene ustanove gde spadaju opšte bolnice, klinike, bolnička odeljenja, ambulante, klinike za obolele od HIVa, centri primarne zdravstvene zaštite, seoske zdravstvene ustanove, klinike za majku i dete, porodilišta, klinike za dijabetes, apoteke, stomatološke ordinacije, neurološki centri, jedinice za mentalnu zdravstvenu zaštitu, odeljenja intenzivne nege, jedinice za zdravstvenu zaštitu dece, reumatološke bolnice, jedinice za hronične bolesti, medicinski centar za vojne veterane, klinike za vantelesnu oplodnju.

Da se najviše klaster randomizovanih studija planira u zdravstvenim ustanovama objašnjava činjenica da su klaster randomizovane studije sve češće u istraživanjima koja se odnose na zdravstvene usluge, naročito za procenu intervencija koje su usmerene na promenu ponašanja pacijenata i lekara, kao i intervencije koje se tiču organizacije zdravstvenih usluga (20).

Učestalost zdravstvenih ustanova u istraživanjima drugih autora se kreće od 15% u sistematskom pregledu klaster randomizovanih studija publikovanih u dva časopisa od 1998. do 2002. godine gde su zdravstvene ustanove druge po učestalosti kao klasteri (14). Ivers i saradnici koji su sistematskim pregledom obuhvatili 300 studija beleže najveću učestalost zdravstvenih ustanova kao jedinica randomizacije gde su one činile 40% (18) što je u skladu sa našim rezultatima. U istraživanju koje su obavili Eldrege i saradnici učestalost zdravstvenih ustanova kao klastera iznosi čak 64% (20) što je takođe u skladu sa udelom zastupljenosti zdravstvenih ustanova u našem istraživanju.

Daleko manji broj jedinica randomizacije čine edukativne ustanove (12,4%) gde spadaju osnovne škole, srednje škole i predškolske ustanove. Približan udeo imaju i geografske jedinice (10,1) koje čine sela, geografske oblasti, oblasti lokalne samouprave, ruralna područja. Učestalost edukativnih ustanova i geografskih jedinica kao klastera objašnjavamo time da se klaster randomizovane studije primenjuju kada je priroda intervencije takva da treba da se sprovede u celoj zajednici ili grupi pojedinaca (11). U istraživanjima drugih autora zastupljenost edukativnih ustanova kao jedinica randomizacije kretala se između 20% i 30% (14,17,18), dok

je učestalost geografskih jedinica u drugim istraživanjima iznosila 13% (18).

Grupe zdravstvenih radnika čine 12% jedinica randomizacije, a tu spadaju timovi medicinskih sestara, lekari opšte prakse, bolničari, timovi za primarnu zdravstvenu zaštitu, timovi hitne službe, službenici domova zdravlja, kliničari. Učestalost klastera koje čine zdravstveni radnici je slična sa rezultatima drugih autora (16,18,20).

Kao jedinice randomizacije u manjem broju protokola nalaze se i smeštajne jedinice gde spadaju starački domovi, studentski domovi, javni i privatni smeštaj za duži boravak, obdaništa, dnevni boravak za stara lica.

Raznovrsnost jedinica randomizacije se može najbolje videti u 8% jedinica koje ne pripadaju nijednoj od navedenih kategorija a u koje spadaju rudnici, industrijska postrojenja, berbernica, plaža, zatvori, seminari za lekare, programi za lečenje zavisnosti, domaćinstva, nedelja, datum, organizacije koje se bave prevencijom zavisnosti.

Naši rezultati pokazuju tendenciju porasta publikovanja protokola za klaster randomizovane studije tokom vremena što je u skladu sa zapažanjima drugih autora koji ukazuju na sve veću popularnost primene ovog dizajna u istraživanjima (21, 22, 23).

ZAKLJUČAK

Manja učestalost proste randomizacije u našem istraživanju u odnosu na ranija istraživanja ukazuje da istraživači uviđaju nedostatke ove tehnike randomizacije kada su u pitanju klaster randomizovane studije i da sve više pribegavaju primeni tehnika koje podrazumevaju ograničenu randomizaciju koja omogućava postizanje adekvatne statističke snage.

LITERATURA

1. Toerien M, Brookes ST, Metcalfe C, Salis I De, Tomlin Z, Peters TJ, et al. A review of reporting of participant recruitment and retention in RCTs in six major journals. 2009;12:1-12.
2. Dan Mayer M. Essential Evidence-Based Medicine. 2010.
3. Manju A, Candel MJJM, Berger MPF. Sample size calculation in cost-effectiveness cluster randomized trials : optimal and maximum approaches. 2014;(January).
4. Wang D. Clinical Trials.
5. Lenzen M, Domburg R Van, Hoeks S, Mc E. Tools & Techniques Methodology and Statistics : Randomisation in clinical trials. 2013;410-1.
6. Herbert RD. Randomisation in clinical trials. 2005;51.
7. Mcpherson GC, Campbell MK, Elbourne DR. Use of randomisation in clinical trials : a survey of UK practice. Trials [Internet]. Trials; 2012;13(1):1. Available from: Trials
8. Ivers NM, Halperin IJ, Barnsley J, Grimshaw JM, Shah BR, Tu K, et al. Allocation techniques for balance at baseline in cluster randomized trials : a methodological review. Trials [Internet]. Trials; 2012;13(1):1. Available from: Trials
9. Lewsey JD. Comparing completely and stratified randomized designs in cluster randomized trials when the stratifying factor is cluster size : a simulation study. 2004;905(July 2003):897-905.
10. Esserman D, Allore HG, Travison TG. The Method of Randomization for Cluster-Randomized Trials : Challenges of Including Patients with Multiple Chronic Conditions. 2016;2-7.
11. Richard J.Hayes LHM. Cluster Randomised Trials [Internet]. 2009. Available from: <https://www.amazon.com/Cluster-Randomised-Trials-Chapman-Biostatistics/dp/1584888164>
12. Froud R, Eldridge S, K DO, Vcc M, Quality DA. Quality of cluster randomized controlled trials in oral health : a systematic review of reports published between 2005 and. 2012;40:3-14.
13. Isaakidis P, Ioannidis JPA. Evaluation of Cluster Randomized Controlled Trials in Sub-Saharan Africa. 2003;158(9):921-6.
14. Components D, Stat VH, World B. Design and Analysis of Group-Randomized Trials : A Review of Recent Practices. 2004;94(3):393-9.
15. Simpson JM, Klar N, Donner A. Accounting for Cluster Randomization : A Review of Primary Prevention Trials , 1990 through 1993. 2006;85(10).
16. Eldridge SM, Ashby D, Feder GS, Rudnicka AR, Ukoumunne OC. Lessons for cluster randomized trials in the twenty-first century: a systematic review of trials in primary care. 2004;
17. Murray DM, Pals SL, Blitstein JL, Alfano CM, Lehman J. Design and Analysis of Group-Randomized Trials in Cancer : A Review of Current Practices. 2008;483-91.

18. Ivers NM, Taljaard M, Dixon S, Bennett C, Mcrae A, Taleban J, et al. Impact of CONSORT extension for cluster randomised trials on quality of reporting and study methodology : review of random sample of 300 trials , 2000-8. 2011;1-14.
19. Puffer S, Torgerson DJ, Watson J. Evidence for risk of bias in cluster randomised trials: review of recent trials published in three general medical journals. :785-7.
20. Wakelin M, Feder G. Internal and external validity of cluster randomised trials : systematic review of recent trials.
21. Bland JM. Cluster randomised trials in the medical literature : two bibliometric surveys. 2004;6:2-7.
22. Campbell MK, Mollison J, Steen N, Grimshaw JM, Eccles M. Analysis of cluster randomized trials in primary care : a practical approach. 2000;17(2):192-6.
23. Brierley G, Ma SB, Torgerson D, Watson J. Bias in recruitment to cluster randomized trials : a review of. 2012;18:878-86.

ENGLISH

RANDOMIZATION TECHNIQUES IN PROTOCOLS FOR CLUSTER RANDOMIZED TRIALS

Mirjana Kostic 1, Dejana Stanisavljevic 2, Aleksandra Ilic 1, Zoran Bukumirić 2, Marija Jovanovic 3, Goran Trajkovic 2

1 Institute of Preventive Medicine, Medical Faculty, University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

2 Institute of Medical Statistics and Informatics, University of Belgrade, School of Medicine, Belgrade, Serbia

3 University of Belgrade, School of Medicine, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction: Planning cluster randomized studies requires special attention due to their specific design. To achieve balance on a cluster level as well as on individual level, it is necessary to apply randomization techniques which involve restricted randomization. Objective: Determine randomization techniques as well as their frequency in protocols for cluster randomized trials. Materials and method: Searching the MEDLINE bibliographic database, there were 1020 bibliographic units, the analysis included only the protocols for cluster randomized trials, which was a total of 169 trials. Data on randomization techniques, units of randomization and publication years of protocols were extracted. Results: The randomization technique with most frequency was stratification (35.9%). After stratification the most frequent was simple randomization (13.5%), followed by a combination of block and stratification (10%), block randomization (9.4%) and matching (9.4%). The most frequent units of randomization were health facilities (52%). The number of published protocols statistically increases during time ($p < 0.01$). Conclusion: The most frequent randomization technique used by researchers is restricted randomization.

Key words: (stratification, randomization, systematic review)

SISTEMATSKI PREGLED FAKTORSKE VALJANOSTI PSIHIJATRIJSKIH SKALA U LONGITUDINALNIM STUDIJAMA

AUTORI

Ilić Aleksandra 1, Bukumirić Zoran 2, Kostić Mirjana 1, Jovanović Marija 3, Trajković Goran 2

1 Institut za preventivnu medicinu, Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija
2 Institut za medicinsku statistiku i informatiku, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija
3 Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

KORESPONDENT

ALEKSANDRA ILIĆ
Durmitorska 21, 18000 Niš
✉ aleksandra.ilic@med.pr.ac.rs

SAŽETAK

Valjanost pokazuje u kojoj meri postoji slaganje rezultata mernog instrumenta sa onim što je navedeno da bi test trebalo da meri. Tri glavna tipa valjanosti su: sadržinska, kriterijumska i konstruktivna valjanost. Poseban pristup konstruktivnoj valjanosti je faktorska valjanost koja se ispituje statističkom analizom pod nazivom faktorska analiza. Hamiltonova i Montgomeri-Ašbergova skala su najkorišćeniji psihijatrijski instrumenti za procenu depresivnosti. Cilj je bio uraditi sistematski pregled literature faktorske strukture psihijatrijskih skala saopštenih u različitim vremenima tokom longitudinalnih studija. Jedinice posmatranja su publikovani radovi dobijeni pretraživanjem dve bibliografske baze podataka: MEDLINE i PsycINFO. Faktorska valjanost HAMD skale je saopštena u 6 (0,09%) studija od 6590 studija koje su koristile ovu skalu dok je za MADRS skalu saopštena u 4 (0,2%) od 2051 studija koje su koristile MADRS skalu. Razlika nije bila statistički značajna između prvog i poslednjeg merenja u odnosu na vrednosti: medijane broja ekstrahovanih podataka HAMD skale ($p=0.371$), medijane ukupno objašnjene varijanse faktora HAMD skale ($p=0.250$), medijane varijanse objašnjene prvim faktorom HAMD skale ($p=0.125$). Faktorska valjanost MADRS skale u ponovljenim merenjima takođe nije imala statistički značajnu razliku za sledeće vrednosti: medijane broja ekstrahovanih podataka MADRS skale ($p=0.174$), medijane varijanse objašnjene prvim faktorom MADRS skale ($p=0.125$). Koeficijenti konkurentne valjanosti HAMD i MADRS skale za procenu depresivnosti pokazuju trend povećanja u longitudinalnim studijama i njihove vrednosti su za oko trećinu veće na kraju studija u odnosu na početak. Niska učestalost saopštavanja podataka o pouzdanosti i valjanosti primenjenih skala predstavlja glavni problem za efektivno korišćenje meta-analičkog metoda u istraživanju promena merne adekvatnosti u longitudinalnim studijama.

Ključne reči (valjanost, HAMD skala, MADRS skala)

UVOD

Valjanost pokazuje u kojoj meri postoji slaganje rezultata mernog instrumenta (testa) sa onim što je navedeno da bi test trebalo da meri. Tri glavna tipa valjanosti su: sadržinska, kriterijumska i konstruktivna valjanost [1, 2, 3]. Sadržinska valjanost ispituje u kojoj meri su elementi mernog instrumenta relevantni, "dobro odabrani" i da li odražavaju konstruktor koji će meriti. Kriterijumska valjanost ima empirijsku osnovu i odnosi se na povezanost skale sa nekim spoljnim kriterijumom. Postoje dva tipa kriterijumske valjanosti: predikativna i konkurentna. Razlike između ova dva tipa kriterijumske valjanosti se odnose na spoljni kriterijum koji se koristi za proveru testa. Predikativna validnost je korelacija sa nekim kriterijumom koji će biti poznat u budućnosti dok je kod konkurentne valjanosti spoljni kriterijum poznat u vremenu kada se skala primenjuje [4]. Konstruktivna valjanost se primenjuje kada nema adekvatnog zlatnog standarda, postojećih instrumenata, kriterijuma tačnosti ili drugih raspoloživih podataka za validaciju.

Poseban pristup konstruktivnoj valjanosti je faktorska valjanost, koja se ispituje statističkom analizom pod nazivom faktorska analiza [5]. Faktorskom analizom se može utvrditi da li je skala jednodimenzionalna ili višedimenzionalna, odnosno da li meri jedinstven konstrukt ili ne. Pod pretpostavkom jednodimenzionalnosti skale idealno rešenje je da se u faktorskoj analizi dobije jedan faktor, a za skale koje se sastoje od podskala više faktora [5, 6].

Hamiltonova skala i Montgomeri-Ašbergova skala imaju najširu primenu za procenu depresivnosti i svaka od njih ima jedinstvene prednosti i potencijalna ograničenja kada se koriste samostalno [7].

Hamiltonova skala za procenu depresivnosti (HAMD) je klinički instrument koji kvantifikuje težinu depresije kod osoba kod kojih je već dijagnostikovao ovaj poremećaj [8]. Postoji nekoliko verzija ove skale od kojih se u kliničkim istraživanjima verzija sa 17 ajtema koristi kao primarna skala [9]. To je strukturisani intervju u kojem ispitanici odgovoraju na pitanja o znacima i simptomima tokom poslednje dve nedelje. Ukupni skor je u opsegu 0-

52, pri čemu skor od 24 i više ukazuje na tešku depresiju [10, 11].

Montgomeri-Ašbergova skala za procenu depresivnosti [12] dizajnirana je da bude osetljivija da detektuje promene tokom tretmana u odnosu na HAMD skalu. MADRS skala je izvedena iz jedinstvene psihijatrijske skale (CPRS6) [13] i sadrži 10 ajtema koji su izabrani na osnovu njihove sposobnosti da detektuju promene u toku antidepresivnog tretmana i njihove visoke korelacije sa sveukupnim promenama u vezi sa težinom depresije [7]. Maksimalni ukupni skor je 60, pri čemu se redukcija osnovnog skora od 50% smata klinički značajnom a smanjenje skora na vrednost <8 može se smatrati stanjem remisije [14].

Shafer je prikazao meta-analizu faktorske strukture četiri instrumenta za procenu depresije, pri čemu je najčešći broj faktora za: Bekovu skalu za procenu depresivnosti iznosio 3 faktora (opseg, 2 do 7), Centar za epidemiološke studije - skalu za depresiju 4 faktora (opseg, 2 do 5), Hamiltonovu skalu za procenu depresivnosti 6 faktora (opseg, 3 do 8) i Zungovu skalu za samoprocenu depresije 3 faktora (opseg, 2 do 5). Srednje varijanse objašnjene faktorima iznosile su: 46%, 51%, 58% i 43%, respektivno [15].

Higuchi i saradnici na osnovu objavljenih radova saopštavaju da se broj faktora kod MADRS skale kreće od 2 do 4 [16], dok Uher i saradnici smatraju da je MADRS unidimensionalna skala [17].

Longitudinalne studije su česte u psihijatriji, pri čemu se razne skale koriste za procenu statusa pacijenata i efikasnosti novih terapijskih procedura, pa je od izuzetne važnosti proučavanje psihometrijskih osobina ovih instrumenata pri ponovljenim merenjima [18].

CILJ RADA

Uraditi sistematski pregled literature faktorske strukture psihijatrijskih skala saopštenih u različitim vremenima tokom longitudinalnih studija.

Navedeni ciljevi bili su realizovani u studiji slučaja sistematskog pregleda faktorske valjanosti u longitudinalnim studijama dve često korišćene skale u psihijatriji: Hamiltonove skale za procenu depresivnosti i Montgomeri-Ašbergove skale za procenu depresivnosti.

Ove dve skale su odabrane jer su najkorišćeniji psihijatrijski instrumenti koji se koriste od strane ocenjivača.

MATERIJAL I METODE

Pretraživanje literature, selekcija studija i ekstrakcija podataka

Jedinice posmatranja su literaturne jedinice (publikovani radovi) dobijene sistematskim pregledom literature u cilju identifikacije publikovanih istraživanja u kojima su saopštene ocene pouzdanosti i/ili valjanosti skala HAMD i MADRS.

Pretraživanje literature sprovedeno je u dve faze.

U I fazi, pretražene su dve bibliografske (indeksno-abstraktne) baze podataka: MEDLINE (izdavač: U.S. National Library of Medicine) i PsycINFO (izdavač: American Psychological Association).

Prilikom pretraživanja pomenutih baza podataka u zahtev za pretraživanje unesene su fraze koje se odnose

na: HAMD skalu: (hamilton rating scale for depression), (hamilton scale for depression), (hamilton depression rating scale), (hamilton depression scale) i MADRS skalu: (montgomery asberg depression rating scale), (montgomery asberg depression scale) i (montgomery and asberg depression rating scale)

Primarno pretraživanje, bez jezičkih restrikcija, sprovedeno je u periodu od 1. januara 2014. do 1. juna 2014. godine. Vremenski period obuhvaćen pretraživanjem proteže se od početka primene skala HAMD (1960. godine) i MADRS (1979. godine) do kraja 2013 godine.

Uklonjeni su lažno pozitivni zapisi, u kojima nije korišćena niti HAMD skala niti MADRS skala. Rezultati pretraživanja obe baze podataka su objedinjeni kako bi se eliminisali duplikati. Po završenom pretraživanju bibliografskih baza podataka pristupilo se lociranju i prikupljanju radova u celini (In extenso). Ukupan broj prikupljenih radova u celini iznosi 8158.

U II fazi izvršeno je pretraživanje ocena pouzdanosti i valjanosti u prikupljenim radovima u celini.

Kriterijum za uključenje u faktorsku analizu bio je da su saopštene faktorske strukture na bar dva merenja sa faktorskim opterećenjima. U istraživanje nisu bile uključene studije u kojima HAMD i MADRS skale nisu primenjene na način kako su to predvideli autori ovih skala, kao ni studije koje nije bilo moguće locirati kao radove objavljene u celini.

Podaci su nezavisno ekstrahovani od strane dva istraživača u unapred pripremljen formular. Svi nezavisno ekstrahovani podaci su verifikovani za podudarnost, a sva neslaganja su rešena konsenzusom. Podaci iz faktorskih analiza su bili: Broj ekstrahovanih faktora, Ekstrahovana varijansa u faktorskoj analizi i Faktorska matrica (matrica faktorskih opterećenja).

REZULTATI

Ukupan broj prikupljenih studija u punom tekstu u kojima je korišćena HAMD skala iznosio je 6590 (90,1% od ukupnog broja lociranih studija) i 2051 za MADRS skalu (93,8% od ukupnog broja lociranih studija).

Od 6590 pregledanih studija za HAMD skalu 6 (0,09%) je identifikovano kao studije u kojima su saopšteni podaci o faktorskoj valjanosti. Od 2051 pregledanih studija za MADRS skalu 4 (0,2%) je identifikovano kao studije u kojima su saopšteni podaci o faktorskoj valjanosti.

Analiza faktorske valjanosti za HAMD skalu

Faktorska valjanost HAMD skale u ponovljenim merenjima saopštena je u 6 studija [9, 19, 20, 21, 22, 23] (Tabela 1).

Najmanje povećanje varijanse na prvom faktoru zapaženo je na uzorku shizofrenih pacijenata [22].

Najveća razlika smanjenja broja faktora zapažena je na uzorku pacijenata od major depresije [23], gde je broj faktora sa šest na prvom merenju opao na dva pri drugom merenju.

Medijana broja ekstrahovanih faktora HAMD skale na prvom merenju iznosila je 6 (opseg, 4-7), dok je na poslednjem merenju medijana iznosila 5 (opseg, 2-7), što nije statistički značajna razlika ($V=3$; $p=0,371$) (Grafikon 1).

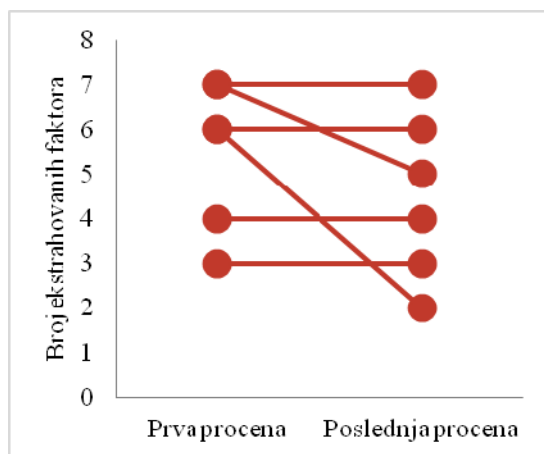
Ukupna objašnjena varijansa faktora HAMD skale na prvom merenju iznosila je 40 % (opseg, 22,1-65,5), dok je

Tabela 1. Karakteristike studija uključenih u faktorsku analizu za HAMD skalu

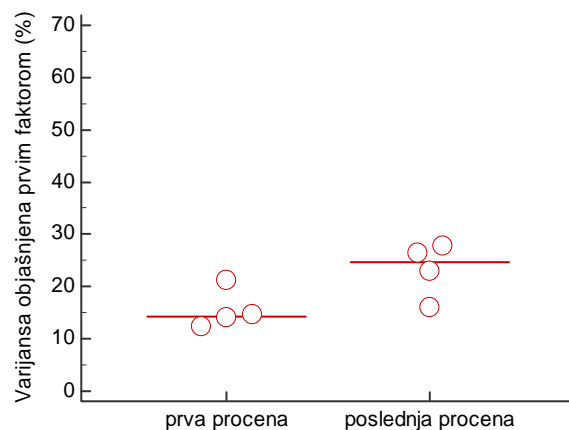
Studija	Vreme	n	Broj ekstra. faktora	Ukupna objašnjena varijansa (%)	Varijansa objašnjena prvim ekstrahovanim faktorom (%)
Addington, 1996 [19]	Time 1	112	7	65.5	21.3
	Time 2	89	7	71.8	26.5
Bent-Hansen, 2003 [20]	Baseline	230	6		12.4
	Week 3	204	6		22.9
Licht, 2005 [9]	Baseline	1629	7		14.6
	2 weeks	1581	6		17.5
	4 weeks	1459	5		27.8
Maier, 1985 [21]	P1	107	4	22.1	
	P3	88	4	33.1	
Schennach, 2012 [22]	Admission	278	3	40	14
	Discharge	278	3	42	16
Steinmeyer, 1992 [23]	Baseline	223	6		
	Endpoint	174	2		

na poslednjem merenju medijana iznosila 42% (opseg, 33,1-71,8), što nije statistički značajna razlika ($V=0$; $p=0,250$).

Varijansa objašnjena prvim faktorom HAMD skale na prvom merenju iznosila je 14,3 % (opseg, 12,4-21,3), dok je na poslednjem merenju medijana iznosila 24,7% (opseg, 16,0-27,8), što nije statistički značajna razlika ($V=0$; $p=0,125$). U testu predznaka $p=0,063$ (Grafikon 2).



Grafikon 1. Broj ekstrahovanih faktora prema ponovljenim merenjima za HAMD skalu

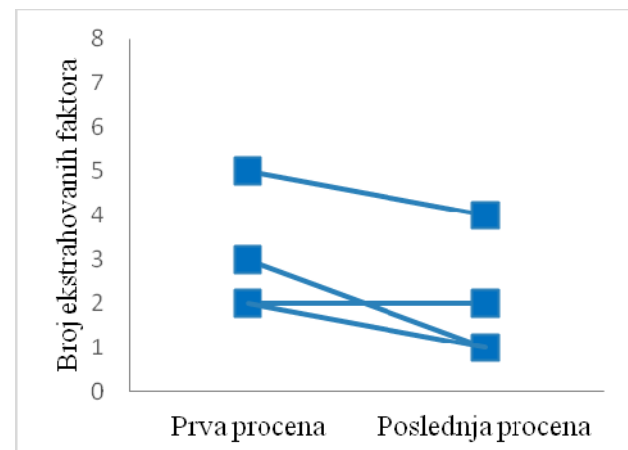


Grafikon 2. Vrednosti varijanse objašnjene prvim faktorom prema ponovljenim merenjima za HAMD skalu

Analiza faktorske valjanosti za MADRS skalu

Faktorska valjanost MADRS skale u ponovljenim merenjima saopštena je u 4 studije [24, 25, 26, 27] (Tabela 2).

Medijana broja ekstrahovanih faktora MADRS skale na prvom merenju iznosila je 2,5 (opseg, 1-5), dok je na poslednjem merenju medijana iznosila 1 (opseg, 1-4), što nije statistički značajna razlika ($V=6$; $p=0,174$). Test predznaka $p=0,087$ (Grafikon 3).

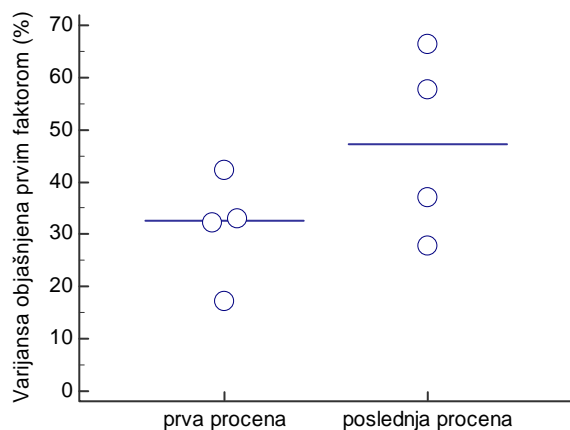


Grafikon 3. Broj ekstrahovanih faktora prema ponovljenim merenjima za MADRS skalu

Varijansa objašnjena prvim faktorom MADRS skale na prvom merenju iznosila je 32,6% (opseg, 17,1-42,3), dok je na poslednjem merenju medijana iznosila 47,3% (opseg, 27,7-66,3), što nije statistički značajna razlika ($V=0$; $p=0,125$). U testu predznaka $p=0,063$ (Grafikon 4).

Tabela 2. Karakteristike studija uključenih u faktorsku analizu za MADRS skalu

Studija	Vreme	n	Broj ekstra. faktora	Ukupna objašnjena varijansa (%)	Varijansa objašnjena prvim ekstrahovanim faktorom (%)
Bent-Hansen, 2003 [24]	Baseline	230	5		17.1
	Week 3	204	4		27.7
Bondolfi, 2010 [25]	Time1 (Study inclusion)	63	2		42.3
	Time 2 (4 weeks later)	63	2		57.6
Galinowski, 1995 [26]	Day 0	137	3		32.3
	Day 28	137	1		66.3
Rocca, 2002 [27]	Baseline	118	2		32.9
	After 8 weeks	100	1		37



Grafikon 4. Vrednosti varijanse objašnjene prvim faktorom prema ponovljenim merenjima za MADRS skalu

DISKUSIJA

Faktorska valjanost je poseban tip konstruktivne valjanosti koji se odnosi na korelisanost ajtema unutar skale. Faktorska valjanost se ispituje primenom faktorske analize [5]. Rezultat faktorske analize jesu faktori koji se dobijaju linearnom kombinacijom ajtema, i koji predstavljaju dimenzije odnosa ajtema u sastavu skale. Varijable sa najvećim opterećenjem na nekom faktoru od najvećeg su značaja za interpretaciju tog faktora. Ako se za neku skalu očekuje da je jednodimenzionalna i da meri samo jedan konstrukt idealno rešenje je da se u faktorskoj analizi dobije samo jedan faktor, a za skale koje se sastoje od podskala više faktora [5, 6]. Jednodimenzionalnost se lakše postiže skalama sa manje ajtema, dok duže skale, koje obično osim što mere ciljani konstrukt mere delom i srodne konstrukte.

Rezultati faktorskih analiza, u smislu broja ekstrahovanih faktora, objašnjene varijanse i strukture faktora, razlikuju se od studije do studije. U faktorskim analizama HAMD skale ukazano je na nepostojanje stabilne faktorske strukture. Broj ekstrahovanih faktora varira od dva do šest [28]. U originalnoj faktorskoj strukturi HAMD skale, opisanoj od strane Hamiltona, opisana su tri faktora: opšti faktor depresivne bolesti, bipolarni sa simptomima anksioznosti (psihičke i somatske) i agitacije [11, 29]. U literaturi je prvi faktor najčešće označen kao melanholični i obuhvata ajteme označene kao jezgro depresivnih simptoma: depresivno raspoloženje, osećanje krivice, rad i aktivnost, retardaciju, anksioznost i opšti telesni simptomi. Drugi faktor je često označen kao anksioznost i obuhvata ajteme agitacija, anksioznost

i telesna anksioznost, dok je treći faktor često označen kao insomnija i obuhvata ajteme rana insomnija, teškoće prosnivanja i kasna insomnija [30, 31]. Zbog toga, neki autori smatraju da HAMD skala ne meri samo konstrukt depresije već i anksioznost kao i insomniju [32]. Faktorska struktura nemačke verzija HAMD-a poseduje osobinu unidimenzionalnosti kako na prvom tako i na ponovljenom merenju, ali i pored toga autori nisu bili u mogućnosti da jasno definišu opšti faktor [21].

Prethodna istraživanja ukazuju da iako MADRS skala nije jednodimenzionalna skala, njen prvi faktor uključuje više ajtema nego što je to slučaj sa HAMD skalom. MADRS skala sadrži manje somatskih ajtema u odnosu na HAMD, i ima faktorsku strukturu koja je bliža merenju aspekata konstrukta depresije kao što su disforija i anhedonija. U faktorskim analizama MADRS skale dimenzije se mogu klasifikovati pod nazivima tužne/pesimističke misli, unutrašnje tenzije, nesposobnost osećanja i redukovani apetit [28].

Objašnjena varijansa na prvom ekstrahovanom faktoru, kao i ukupna objašnjena varijansa, u faktorskoj analizi skale HAMD i MADRS je u svih devet studija veća na drugom merenju u odnosu na prvo merenje, ali zbog malog broja studija razlika je na granici statističke značajnosti u oba slučaja. Povećanje objašnjene varijanse, kako na prvom ekstrahovanom faktoru tako i ukupne objašnjene varijanse, u faktorskim analizama na ponovljenim merenjima moglo bi se objasniti povećanjem pouzdanosti za skale HAMD i MADRS na ponovljenim merenjima koje je nađeno u ovom istraživanju. Povećanje pouzdanosti na ponovljenim merenjima podrazumeva povećanje korelacije između ajtema što rezultuje povećanjem objašnjene varijanse, kako ukupne tako i na prvom ekstrahovanom faktoru.

Broj ekstrahovanih faktora na ponovljenim merenjima HAMD skale se ne menja. Ovo ukazuje, da i pored povećanja interne konzistentnosti u vremenu, povećanja korelacije između ajtema i objašnjene varijanse u faktorskim analizama, broj faktora HAMD skale pokazuje osobine vremenske invarijantnosti, i sličnost faktorske strukture na prvom i ponovljenim merenjima, odnosno da je HAMD skala multidimenzionalan instrument koji meri više od jednog konstrukta.

U faktorskim analizama MADRS skale smanjenje broja faktora na drugom merenju je na granici statističke značajnosti. U studiji Möller i Schnitker [33] ukazano je da smanjenje broja faktora MADRS skale na drugom merenju verovatno nastaje zbog promene skorova na MADRS skali i smanjenja težine depresije, kao i povećanja sposobnosti ocenjivača da bolje ocenjuju depresivnost. U ovom istraživanju pokazano je da u ponovljenim merenjima dolazi do porasta pouzdanosti (interna konzistentnost i međuposmatračka pouzdanosti) što takođe mogući

uzrok smanjenja broja faktora, koji se ovde, za razliku od HAMD skale, ispoljio zbog veće fokusiranosti MADRS skale na merenje konstrukta depresije.

predstavlja glavni problem za efektivno korišćenje meta-analičkog metoda u istraživanju promena merne adekvatnosti u longitudinalnim studijama.

ZAKLJUČAK

Koeficijenti konkurentne valjanosti Hamiltonove skale za procenu depresivnosti i Montgomery-Ašbergove skale za procenu depresivnosti iskazani u vidu koeficijentata korelacija, kao i koeficijenti korelacije sa Bekovom skalom za procenu depresivnosti pokazuju trend povećanja u longitudinalnim studijama. Njihove vrednosti su za oko trećinu veće na kraju studija u odnosu na početak.

Niska učestalost saopštavanja podataka o pouzdanosti i valjanosti primenjenih psihijatrijskih instrumenata

LITERATURA

1. Cohen RJ, Swerdlik M. *Psychological Testing and Assessment: An Introduction to Tests and Measurement*. McGraw-Hill Humanities; 2009
2. Guion RM. On Trinitarian doctrines of validity. *Prof. Psychol*; 1980
3. Kaplan RM, Saccuzzo DP. *Psychological Testing: Principles, Applications, and Issues*. Wadsworth Publishing; 2013
4. Fajgelj S. *Metode istraživanja ponašanja, III dopunjeno izdanje*. Beograd: Centar za primenjenu psihologiju; 2007
5. Myers K, Winters NC. Ten-year review of rating scales. I: overview of scale functioning, psychometric properties, and selection. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002; 41(2):114-22.
6. Fajgelj S. *Psihometrija: metod i teorija psihološkog merenja, IV dopunjeno izdanje*. Beograd: Centar za primenjenu psihologiju; 2013.
7. Iannuzzo RW, Jaeger J, Goldberg JF, Kafantaris V, Sublette ME. Development and reliability of the HAM-D/MADRS interview: an integrated depression symptom rating scale. *Psychiatry Res*. 2006; 145(1):21-37.
8. Leucht S, Fennema H, Engel R, Kaspers-Janssen M, Lepping P, Szegedi A. What does the HAMD mean? *J Affect Disord*. 2013;148(2-3):243-8.
9. Licht RW, Qvitzau S, Allerup P, Bech P. Validation of the Bech-Rafaelsen Melancholia Scale and the Hamilton Depression Scale in patients with major depression; is the total score a valid measure of illness severity? *Acta Psychiatr Scand*. 2005;111(2):144-9.
10. Doering LV, Cross R, Magsarili MC, Howitt LY, Cowan MJ. Utility of observer-rated and self-report instruments for detecting major depression in women after cardiac surgery: a pilot study. *Am J Crit Care*. 2007;16(3):260-9.
11. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.
12. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382-9.
13. Asberg M, Montgomery SA, Perris C, Schalling D, Sedvall G. A comprehensive psychopathological rating scale. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1978;(271):5-27.
14. Leucht S, Fennema H, Engel RR, Kaspers-Janssen M, Lepping P, Szegedi A. What does the MADRS mean? Equipercentile linking with the CGI using a company database of mirtazapine studies. *J Affect Disord*. 2017;210:287-293.
15. Shafer AB. Meta-analysis of the factor structures of four depression questionnaires: Beck, CES-D, Hamilton, and Zung. *J Clin Psychol*. 2006;62(1):123-46.
16. Higuchi H, Sato K, Yoshida K, Takahashi H, Kamata M, Otani K, Yamaguchi N. No predictors of antidepressant patient response to milnacipran were obtained using the three-factor structures of the Montgomery and Asberg Depression Rating Scale in Japanese patients with major depressive disorders. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2008;62(2):197-202.
17. Uher R, Farmer A, Maier W, Rietschel M, Hauser J, Marusic A, Mors O, Elkin A, Williamson RJ, Schmael C, Henigsberg N, Perez J, Mendlewicz J, Janzing JG, Zobel A, Skibinska M, Kozel D, Stamp AS, Bajs M, Placentino A, Barreto M, McGuffin P, Aitchison KJ. Measuring depression: comparison and integration of three scales in the GENDEP study. *Psychol Med*. 2008;38(2):289-300.
18. Laenen A, Alonso A, Molenberghs G, Vangeneugden T, Mallinckrodt CH. Using longitudinal data from a clinical trial in depression to assess the reliability of its outcome scales. *J Psychiatr Res*. 2009;43(7):730-8.
19. Addington D, Addington J, Atkinson M. A psychometric comparison of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia and the Hamilton Depression Rating Scale. *Schizophr Res*. 1996;19(2-3):205-12.
20. Bent-Hansen J, Lunde M, Klysner R, Andersen M, Tanghoj P, Solstad K, Bech P. The validity of the depression rating scales in discriminating between citalopram and placebo in depression recurrence in the maintenance therapy of elderly unipolar patients with major depression. *Pharmacopsychiatry*. 2003;36(6):313-6.

21. Maier W, Philipp M, Gerken A. Dimensions of the Hamilton Depression Scale. Factor analysis studies. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci.* 1985;234(6):417-22.
22. Schennach R, Obermeier M, Seemüller F, Jäger M, Schmauss M, Laux G, Pfeiffer H, Naber D, Schmidt LG, Gaebel W, Klosterkötter J, Heuser I, Maier W, Lemke MR, Rütger E, Klingberg S, Gastpar M, Riedel M, Möller HJ. Evaluating depressive symptoms in schizophrenia: a psychometric comparison of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia and the Hamilton Depression Rating Scale. *Psychopathology.* 2012;45(5):276-85.
23. Steinmeyer EM, Möller HJ. Facet theoretic analysis of the Hamilton-D scale. *J Affect Disord.* 1992;25(1):53-61.
24. Bent-Hansen J, Lunde M, Klysner R, Andersen M, Tanghøj P, Solstad K, Bech P. The validity of the depression rating scales in discriminating between citalopram and placebo in depression recurrence in the maintenance therapy of elderly unipolar patients with major depression. *Pharmacopsychiatry.* 2003;36(6):313-6.
25. Bondolfi G, Jermann F, Rouget BW, Gex-Fabry M, McQuillan A, Dupont-Willemin A, Aubry JM, Nguyen C. Self- and clinician-rated Montgomery-Asberg Depression Rating Scale: evaluation in clinical practice. *J Affect Disord.* 2010;121(3):268-72.
26. Galinowski A, Lehert P. Structural validity of MADRS during antidepressant treatment. *Int Clin Psychopharmacol.* 1995;10(3):157-61.
27. Rocca P, Fonzo V, Ravizza L, Rocca G, Scotta M, Zanalda E, Bogetto F. A comparison of paroxetine and amisulpride in the treatment of dysthymic disorder. *J Affect Disord.* 2002;70(3):313-7.
28. Möller, H.J. Observer rating scales, in: Alexopoulos, G., Kasper, S., Möller, H.-J., Moreno, C. (Eds.), *Guide to Assessment Scales in Major Depressive Disorder.* Springer, Heidelberg; 2014.
29. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol.* 1967;6(4):278-96.
30. Bech, P. Quality of Life and Rating Scales of Depression, in: Preskorn, S.H., Feighner, J.P., Stanga, C.Y., Ross, R. (Eds.), *Antidepressants: Past, Present and Future.* Springer Science & Business Media, Heidelberg; 2012.
31. Fleck MP, Poirier-Littre MF, Guelfi JD, Bourdel MC, Loo H. Factorial structure of the 17-item Hamilton Depression Rating Scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1995;92(3):168-72.
32. Fiske, A., O'Riley, A.A. Depression in Late Life, in: Hunsley, J., Mash, E.J; 2008.
33. Möller HJ, Schnitker J. Prospective study using a modified Montgomery-Asberg Depression Scale. *Nervenarzt.* 2007;78(6):685-90.

ENGLISH

SYSTEMATIC REVIEW OF FACTOR VALIDITY OF PSYCHIATRIC SCALES IN LONGITUDINAL STUDIES

Ilic Aleksandra 1, Bukumiric Zoran 2, Kostic Mirjana 1, Jovanovic Marija 3, Trajkovic Goran 2

1Institute of Preventive Medicine, Medical Faculty, University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

2 Institute of Medical Statistics and Informatics, University of Belgrade, School of Medicine, Belgrade, Serbia

3 Medical Faculty, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Validity shows the degree of concurrence between the results received by an actual measuring and that of what an instrument is supposed to measure. There are three main types of validity: content validity, criterion-related validity and construct validity. Factor validity is a special approach to constructive validity, tested by statistical analysis called factor analysis. Hamilton rating scale for depression and Montgomery-Asberg depression scale are the most widely used psychiatric instruments. The aim was to carry out a systematic review of the literature on factor structure of psychiatric scales reported in different times during longitudinal studies. The units of analysis were published papers obtained by searching the two bibliographic databases: MEDLINE and PsycINFO. Factor validity of the HAMD scale was reported in 6 (0.09%) of 6590 studies which used this scale, whereas the factor validity of the MADRS scale was reported in 4 (0.2%) of 2051 studies which used the MADRS scale. The difference between the first and the last measuring in relation to values was not statistically significant: median of the number of extracted factors of the HAMD scale ($p=0.371$), median of total explained factor variance of the HAMD scale ($p=0.250$), median of variance explained by the first factor of the HAMD scale ($p=0.125$). Factor validity of the MADRS scale in repeated measuring also did not have statistically significant difference for the following values: median of the number of extracted factors of the MADRS scale ($p=0.174$), median of variance explained by the first factor of the MADRS scale ($p=0.125$). Coefficients of concurrent validity of the HAMD i MADRS depression scales show the trend of increase in longitudinal studies and their values are for about a third higher at the end of studies than in their beginning. Low frequency of reporting the data about reliability and validity of applied rating scales is the main problem in using the meta-analytical methods effectively to study changes in adequacy of measures in longitudinal studies.

Key words (Validity, HAMD rating scale, MADRS rating scale)

KOMPARACIJA KLINIČKIH, BIOHEMIJSKIH I MORFOLOŠKIH PARAMETARA KOD PACIJENATA SA HRONIČNIM HEPATITISOM B

AUTORI

Vanja P. Ničković¹, Andrijana Odalović², Jelena Arintonović², Boban Stolić²

¹ Kliničko-bolnički centar Gračanica, Laplje selo, Srbija

² Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet, Kosovska Mitrovica, Srbija

SAŽETAK

Uvod. Hepatitis B virus je primarno hepatotropni virus, koji je kod 5-10% bolesnika izazivač hroničnog hepatitisa B. Hronična hepatitis B infekcija je dinamičan proces, koji može da ima pet faza: imunotolerantnu, imunoaktivnu, fazu latence, reaktivnu i HBsAg negativnu fazu. Cilj rada. Ispitivanje veze kliničkih i biohemijskih parametara pacijenata sa morfološkim stanjem jetre. Metode rada. Istraživanje je obuhvatilo 35 pacijenata sa dijagnozom HHB, 24 muškog i 11 ženskog pola, starosti 12-62 godine, u periodu 2015-2016. godine. Dijagnoza je postavljena na osnovu seroloških, biohemijskih rezultata, kao i biopsije jetre. Kod pacijenata je ELISA testom dokazano prisustvo HBsAg u serumu. Rezultati. Studija pokazuje da od hronične hepatitis B infekcije češće oboljevaju osobe muškog pola, srednje starosne dobi. Najveći broj pacijenata ima jedan ili dva simptoma. Malaksalost i bol ispod desnog rebarnog luka su najučestaliji u grupama sa drugim i trećim stepenom fibroze, a hepatomegalija u grupi sa prvim stepenom. Splenomegalija je prisutna samo u grupama sa trećim i četvrtim stepenom fibroze. Nivo aminotransaminaza je rastao sa nekrozom hepatocita i stepenom fibroze. Značajna statistička razlika nivoa aminotransaminaza potvrđena je između pacijenata treće i četvrte grupe i pacijenata bez fibroze. Zaključak. Česta diskrepanca kliničke slike i laboratorijskih nalaza, daje na značaju biopsiji kao „zlatnom standardu” u postavljanju dijagnoze, određivanju faze HHB, proceni lečenja, praćenju toka bolesti i prognozi bolesti. Zbog toka infekcije i njenih ozbiljnih komplikacija, treba raditi na prevenciji i eradikaciji hepatitis B virusne infekcije, obaveznom imunizacijom svih nevakcinisanih i nepotpuno vakcinisanih osoba.

ključne reči: Hronični hepatitis B, kliničke karakteristike, ALT, biopsija jetre.

UVOD

Hepatitis B virus je primarno hepatotropni virus, koji je izazivač kako akutnog, tako i hroničnog hepatitisa B (HHB). Primarna hepatitis B virusna (HBV) infekcija je najčešće samoogaraničavajuća bolest, sa kompletnim izlečenjem za 2-3 meseca. Međutim, kod 5-10% pacijenata primarna HBV infekcija može da pređe u perzistentnu (hroničnu) infekciju [1].

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO) kod oko 400 miliona ljudi (5% populacije) razvila se hronična infekcija. Hronična HBV infekcija je dinamičan proces, koji može da ima pet faza: imunotolerantnu, imunoaktivnu, fazu latence, reaktivnu i HBs antigen (HBsAg) negativnu fazu. Imunotolerantna faza se karakteriše prisustvom HBeAg u serumu, visokim nivoom viremije (HBV DNA u krvi), normalnim ili niskim nivoom aminotransferaza i minimalnim nekroinflamatornim promenama u jetri. Ova faza može da traje od nekoliko nedelja do 2-3 decenije. Imunoaktivna faza se karakteriše skokom viremije, tj. nivoa HBV DNA, naglim poras-

tom ALT (> 5 puta) i izraženim nekroinflamatornim oštećenjem jetre. Nakon pika HBV DNA u krvi, nivo viremije je značajno snižen, a dolazi i do pada nivoa transaminaza. U ovoj fazi dolazi do serokonverzije HBeAg i pojave antitela na HBe antigen (anti HBe) u serumu. Kod većine bolesnika HBeAg serokonverzija označava prelazak bolesti iz hronične forme u formu zdravog nosilaštva virusa, odnosno neaktivni hronični hepatitis B. Faza latence se karakteriše održavanjem nivoa HBsAg u serumu, negativnim HBeAg uz pozitivna HBe antitela. Takođe, nizak je nivo HBV DNA (< 2000 IU/ml) i normalna je aktivnost transaminaza. Ova faza korelira sa dugotrajnim povoljnim tokom bolesti i malim rizikom od ciroze i hepatocelularnog karcinoma (HCC) jetre. Reaktivna faza predstavlja pozniju fazu u toku hronične HBV infekcije. Nastaje posle serokonverzije i gubitka HBeAg i pojave anti HBe antitela. Karakteriše se reaktivacijom bolesti, odnosno fluktuacijom nivoa HBV DNA i aktivnosti transaminaza. U ovoj fazi bolesnici imaju aktivnu bolest jetre sa visokim rizikom od progresije fibroze jetre u cirozu i HCC. HBsAg negativna faza nastaje nakon gubitka HBsAg. Karakteriše se niskim nivoom replikacije virusa, nedekti-

KORESPONDENT

VANJA NIKČOVIĆ

Bulevar Nemanjića 77/9, Niš

✉ vanja.nickovic@gmail.com

bilnom HBV DNA (< 200 IU/ ml) u krvi. Po pravilu gubitak HBsAg korelira sa značajno smanjenim rizikom od ciroze i HCC [2].

Kod 15-40% pacijenata sa HHB razviće se ciroza jetre, insuficijencija jetre ili HCC. Hepatitis B virus je uzročnik HCC kod 25-45% pacijenata. To čini da infekcija ovim virusom bude globalni zdravstveni problem [3].

Zahvaljujući uvođenju obavezne imunizacije protiv hepatitisa B, prema podacima SZO učestalost HBV infekcije je u opadanju. Međutim i dalje je veliki broj inficiranih HBV infekcijom. Smatra se da je 2/3 svetske populacije tokom života bilo u kontaktu sa hepatitis B virusom. Pretpostavlja se da u našoj zemlji više od 2% populacije ima hroničnu HBV infekciju [4].

CILJ RADA

Cilj istraživanja je bio da se ispita veza između kliničkih i biohemijskih karakteristika pacijenata sa HHB i morfoloških promena u jetri.

MATERIJAL I METODE

Sprovedena je prospektivna studija, u periodu 2015-2016. godine. Pacijenti su lečeni na Klinici za infektivne bolesti - Kliničko Bolničkog Centra u Nišu. Studija je obuhvatila pacijente starosti od 15 do 62 godine, oba pola, sa dijagnozom HHB. Dijagnoza HHB je postavljena na osnovu seroloških, biohemijskih rezultata, kao i biopsije jetre. Pacijenti su u predhodnih 6 meseci imali vrednosti transaminaza koje su perzistentno ili periodično bile povišene, pozitivni HBsAg, pozitivni ili negativni HBeAg, negativna ili pozitivna anti HBeAg antitela, kao i nivo HBV DNK koji se održavao u serumu. Kriterijumi isključivanja bili su koinfekcije drugim virusima (HAV, HDV, HCV ili HIV) i bolesti jetre uzrokovane drugim faktorima uključujući alkoholol, autoimunost i metaboličke bolesti jetre sa steatozom i steatohepatitisom.

Anamnezom, kao i fizikalnim i ultrazvučnim pregledom je ukazano na prisustvo simptoma i znakova bolesti. Pacijenti su grupisani prema kliničkom nalazu.

Opis patohistološkog bioptata je rađen po Metavir bodovnom sistemu, kojim su rangirane kvalitativno i kvantitativno nekroinflatorna aktivnost (NIA). Određivana je međuzavisnost između vrednosti HAI skora i stepena fibroze.

Istraživanje je sprovedeno uz saglasnost Etičkog komiteta, nakon dobijanja pismenog pristanka od svakog bolesnika.

Prisustvo hepatitis B virusa, kao etiološkog faktora u nastanku HHB utvrđivano je prisustvom HBsAg u serumu ispitivanja ELISA testom. Serološka i biohemijska ispitivanja, rađeni su u laboratoriji Kliničko - bolničkog centra u Nišu. Proučavane biopsije - patohistološki nalaz bioptata jetre rađeno je u Institutu za patologiju KBC u Nišu.

Za analizu podataka korišćene su deskriptivne i analitičke statističke metode. Prikazana su numerička i atributivna obeležja. Numerička obeležja su predstavljena njihovom srednjom vrednošću i standardnom devijacijom. Poređenje numeričkih obeležja vršeno je analitičkim metodama Studentovim T testom i analizom varijanse ANOVA testom. Poređenje učestalosti atributivnih obeležja vršeno je Hi- kvadrat testom ili Fišerovim

testom. Kao prag statističke značajnosti korišćen je nivo greške manji od 5% ($p < 0,05$). Za statističku obradu rezultata korišćen je softverski program SPSS .

REZULTATI

Ispitivana grupa je obuhvatila 35 pacijenata sa dijagnozom HHB. Među pacijentima bilo je 69 % muškog pola, dok je 31 % ženskog pola. Starost pacijenata se kretala od 12 do 62 godine. Prosečna starost pacijenata iznosila je $40,95 \pm 12,83$ godina. Pacijenti muškog pola su bili za 3.75 godina stariji od pacijenata ženskog pola. Ova razlika u ispitivanoj grupi nije statistički značajna.

Svi pacijenti su grupisani u pet starosnih grupa.

Tabela 1. Distribucija pacijenata po polu i starosnim grupama

Grupa	Starosne grupe	Muškarci (%)	Žene (%)	Broj pacijenata (%)
Prva	< 20	2 (8.3)	1 (9.1)	3 (8.6)
Druga	21 - 30	3 (12.5)	1 (9.1)	4 (11.4)
Treća	31 - 40	2 (8.3)	1 (9.1)	3 (8.6)
Četvrta	41 - 50	11 (45.9)	5 (45.4)	16 (45.7)
Peta	> 50	6 (25)	3 (27.3)	9 (25.7)

Kod oba pola najveći broj pacijenata je bio u grupi starosne dobi od 41 do 50 godina. U distribuciji po starosnoj dobi nije bilo statistički značajne razlike između muškaraca i žena ($\chi^2: p > 0,05$) (Tabela 1).

Tabela 2. Zastupljenost pacijenata prema broju kliničkih znakova i simptoma

Broj simptoma kod pacijenata	Muškarci	Žene	Broj pacijenata
Bez simptoma	7	5	12
Jedan	16	7	23
Dva	14	6	20
Tri	7	4	11
Četiri	2		2

Najveći broj pacijenata je bio sa jednim simptomom. Kod 20 pacijenata je bilo dva simptoma, dok 12 pacijenata nije imalo ni jedan od simptoma i kliničkih znakova HHB. (Tabela 2).

Tabela 3. Zastupljenost kliničkih znakova i simptoma po polu

Klinički znaci i simptomi	Muškarci (%)	Žene (%)	Broj pacijenata (%)
Malaksalost	16 (66.7)	7 (63.6)	23 (65.7)
Bol ispod DRL	12 (50)	8 (72.7)	20 (57.1)
Dispepsija	5 (20.8)	5 (45.5)	10 (28.6)
Subikterus	6 (25)	4 (36.4)	10 (28.6)
Hepatomegalija	7 (29.2)	4 (36.4)	11 (31.4)
Splenomegalija	4 (16.7)	2 (18.2)	6 (17.1)

Malaksalost i bol ispod desnog rebarnog luka (DRL) su bili kod većine pacijenta. Subikterus, dispepsija i hepatomegalija su bili kod skoro podjednako broja pacijenata. Razlike u učestalosti između polova nisu statistički značajne (χ^2 i Fišerov test: $p > 0,05$). (Tabela 3).

Tabela 4. Klinički znaci i simptomi pacijenata u odnosu na vrednosti HAI skora

Klinički znaci i simptomi	A0 (1-3)	A1 (4-8)	A2 (9-12)	A3 (13-18)	Broj
Malaksalost	3	6	7	7	23
Bol ispod DRL	3	4	6	7	20
Dispepsija	3	2	2	3	10
Subikterus	1	4	3	2	10
Hepatomegalija		5	2	4	11
Splenomegalija			3	3	6

Sa rastom HAI skora nekroinflamatorne aktivnosti (NIA), raste učestalost pacijenata sa malaksalošću i bolom ispod DRL. Najučestaliji su u A2 i A3 grupama. Hepatomegalija nije bila zastupljena kod pacijenata sa najnižim vrednostima HAI skora. Splenomegalija je bila zastupljena samo kod pacijenata sa najvišim vrednostima HAI skora. Razlike u distribuciji kliničkih znakova i simptoma HHB između grupa u odnosu na HAI skor nisu statistički značajne (Fišerov test: $p > 0,05$) (Tabela 4).

Tabela 5. Klinički znaci i simptomi pacijenata u odnosu na stepen fibroze

Klinički znaci i simptomi	F0	F1	F2	F3	F4	Broj pacijenata
Malaksalost	3	4	6	8	2	23
Bol ispod DRL	3	4	5	6	2	20
Dispepsija	3	2	2	3		10
Subikterus	1	4	3	2		10
Hepatomegalija		5	2	4		11
Splenomegalija				4	2	6

Sa rastom fibroze raste učestalost pacijenata sa malaksalošću i bolom ispod DRL. Najučestaliji su u F2 i F3 grupama. Hepatomegalija je najučestalija u F1 grupi. Splenomegalija je samo zastupljena u F3 i F4 grupama. Razlike u distribuciji kliničkih znakova i simptoma HHB između grupa u odnosu na stepen fibroze nisu statistički značajne (Fišerov test: $p > 0,05$) (Tabela 5).

Tabela 6. Nivo ALT u odnosu na vrednosti HAI skora

Nivo ALT [U/L]	A0 (1-3)	A1 (4-8)	A2 (9-12)	A3 (13-18)
Br. pacijenata	10	18	5	2
Xsr \pm SD	47.8 \pm 20.2	80.2 \pm 65.7	120.4 \pm 106.7	144.4 \pm 125.7*
Minimum	12	22	32	12
Maksimum	66	155	262	395

Prosečan nivo ALT je rastao sa povećanjem vrednosti HAI skora, a statistički značajna razlika potvrđena je između pacijenata sa najvišim i najnižim vrednostima HAI skora (ANOVA i Danetov test: $p < 0,05$). (Tabela 6).

Tabela 7. Zastupljenost normalnih i povišenih vrednosti nivoa ALT

Nivo ALT [U/L]	A0 (1-3)	A1 (4-8)	A2 (9-12)	A3 (13-18)
Normalan (≤ 40 U/L)	5	5	1	1
Povišen (> 40 U/L)	5	13	4	1

Razlike u zastupljenosti normalnih i povišenih vrednosti nivoa ALT u odnosu na vrednosti HAI skora kod pacijenata nisu bile statistički značajne (Fišerov test: $p > 0,05$). Povišen nivo ALT je bio najčešće zastupljen kod pacijenata sa vrednostima HAI skora od 4 do 8. (Tabela 7).

Tabela 8. Nivo ALT u odnosu na stepen fibroze

Nivo ALT [U/L]	F0	F1	F2	F3	F4
Br. pacijenata	13	10	6	4	2
Xsr \pm SD	62.3 \pm 21.5	84.7 \pm 45.1	80.2 \pm 35.8	157.1 \pm 133.3**	137 \pm 176.8*
Minimum	32	15	12	22	12
Maksimum	96	155	121	395	262

Prosečan nivo ALT je u proseku rastao sa progresijom fibroze jetre. Nivo ALT kod pacijenata u F3 je veći u odnosu na nivo ALT u F4. Značajna statistička razlika potvrđena je između pacijenata F3 i F4 i pacijenata bez fibroze (ANOVA i Danetov test: $p < 0,05$). (Tabela 8).

Tabela 9. Zastupljenost normalnih (smanjenih) i povišenih vrednosti nivoa ALT u odnosu na stepen fibroze

Nivo ALT [U/L]	F0	F1	F2	F3	F4
Normalan (≤ 40 U/L)	6	4	1	1	
Povišen (> 40 U/L)	7	6	5	3	2

Značajna je razlika u broju pacijenata sa povišenim i normalnim nivoom ALT. Značajna je razlika u broju ispitanika povišenog nivoa ALT sa fibrozom u odnosu na ispitanike bez fibroze. Razlika u broju pacijenata sa normalnim i povišenim vrednostima nivoa ALT u odnosu na stepen fibroze je bila statistički značajna (Fišerov test: $p < 0,05$). (Tabela 9).

DISKUSIJA

U radu su ispitivane kliničke karakteristike pacijenata sa HHB, veza kliničkih karakteristika i veza enzima ALT sa patohistološkim stanjem jetre. Kod svih pacijenata bez obzira na kliničke simptome i znake, kao vrednosti aminotransaminaza u serumu, patohistološki nalaz je odgovarao aktivnom hepatitisu B.

U radu je sagledano 35 pacijenata sa HHB. Od ukupno 35 pacijenata, 24 je bilo muškog pola, a 11 ženskog pola. Prosečna starost pacijenata je 40,95 \pm 12,83, pri čemu su žene mlađe od muškaraca za više od 3 godine. Svetska zdravstvena organizacija je evidentirala u 2015. godini da je prosečna starost obolelih od HHB iznosila 44 godine, sa dominacijom muškog pola [5].

U studiji, HHB se javlja kod pacijenata svih starosnih dobi, sa dominacijom muškog pola. Zapaža se da je najviše pacijenata starosne dobi od 41 do 50 godina, a zatim slede pacijenti sa preko 50 godina. Na globalnom nivou u različitim regionima sveta evidentirano je da je učestalost starijih od 50 godina, obolelih od HBV infekcije povećana sa 13,5% na 21% [6]. Pokazano je da pol i starost nisu značajni za tok HBV infekcije i da ne utiču na seropozitivnost [7]. Rezultati više radova idu u prilog tvrdnji da osobe muškog pola i starije starosne dobi

češće oboljevaju od HBV infekcije. Razlog porasta prevalencije obolelih od HHB i njenih komplikacija među odraslima je globalno sprovedena strategija: vakcinacija novorođenčadi, vakcinacija rizičnih grupa, skrining krvi i intenzivan rad na poboljšanju edukativno-preventivnih mera načina dobijanja infekcije [8].

Najveći broj pacijenata je imao jedan ili dva simptoma. Kod 23 pacijenata je manifestovana malaksalost, a kod 20 pacijenata i malaksalost i bol ispod DRL. Hepatomegalija, dispeptičke tegobe i subikterus su zastupljeni kod 1/3 pacijenata. Broj pacijenata sa navedenim tegobama se povećava sa rastom HAI skora NIA i povećanjem stepena fibroze. Malaksalost i perzistentno povišen nivo ALT ukazuju na progresiju bolesti [9]. Splenomegalija je takođe značajan klinički znak izražene progresije HBV infekcije [10].

Kod pacijenata je pokazano da se sa starošću pacijenata, kao i sa dužinom trajanja bolesti povećava stepen fibroze jetre. Kod 12 asimptomatskih pacijenata nakon otkrivanja povišenih transaminaza u toku rutinskih laboratorijskih analiza i fizikalnih pregleda definitivna dijagnoza je postavljena nakon nalaza HBsAg u serumu dobrovoljnih davalaca krvi. U našem radu kod asimptomatskih ispitanika sa perzistentno povišenim nivoom ALT češće je evidentiran teži oblik oštećenja jetre [11].

Kod pacijenata sa HHB infekcijom dolazi do disbalansa funkcija jetre, koji prati poremećaj ćelijskog integriteta. Poremećaj ćelijskog integriteta se kreće od povećane permeabilnosti membrane hepatocita do nekroze ćelija. U krvi nastaju promene nivoa enzima, koji su vezani za membranu hepatocita ili su citozolnog (ALT) i mitohondrijalnog porekla (AST). Testovi integriteta su pokazali povišene vrednosti ALT kod 2/3 pacijenata Alanin amino transaminaza nalazi se samo u ćelijama jetre, pa se smatra specifičnim enzimom oštećenja hepatocita i češće se prati u kliničkoj praksi. [12].

Povišen nivo ALT prati promene u patohistološkom nalazu. Porast vrednosti ALT prati porast HAI skora. Kod većine pacijenata je pokazano da imaju aktivni hepatitis. Povišen nivo ALT prati porast stepena NIA, dok normalni nivo ALT ukazuje na neaktivni hepatitis [9, 13]. U radu Jelenke N. i saradnika je pokazano da se kod hepatitisa različite etiologije, sa progresijom bolesti povećava nivo ALT [14].

Kod pacijenata sa razvijenom fibrozom i sa perzistentno povišenim nivoom ALT od (ALT >70 IJ/ml) pokazano je da se ako se ne leči HHB infekcija u periodu od 4-5 godina, može razviti ciroza [15].

Kod HHB paralelno sa procesom nekroinflamacije se odvija i proces fibroze. Napredovanjem procesa fibroze sa susednih na udaljene portalne prostore, kao i zahvatanjem parenhima više lobulusa jetre, nivo ALT se povećava u serumu. Veći broj pacijenata je sa povišenim nivoom ALT i sa fibrozom. Evaluacija nivoa ALT u serumu sa brojem kopija DNA virusa mogu da budu prediktori NIA i fibroze jetei, kao i da ukažu na pravovremeno uključivanje terapije [16]. Takođe povišen nivo ALT može da bude i u reaktivnoj fazi HBeAg negativnog hroničnog hepatitisa, kod egzacerbacije bolesti [17]. Trećina pacijenata ima normalne ili snižene vrednosti nivoa ALT. Pacijenti sa HBeAg pozitivnim nalazom u imunotolerantnoj i neaktivnoj fazi bolesti imaju normalan nivo ALT. Međutim nije retko da kod HBeAg pozitivnih pacijenata sa normalnim nivoom ALT, bude značajna fibroza jetre. Produženi nizak nivo viremije izaziva podmuklo i kontinuirano oštećenje jetre [18]. U velikoj studiji u Kini je pokazano da bez obzira na status HBeAg, perzistentno normalan nivo ALT može da bude opasnost od razvoja komplikacija HHB, tj razvoja ciroze i HHC [19]. U terminalnom stanju bolesti, smanjen je broj hepatocita koji može da nekrotiše i oslobodi transaminaze u krvnu plazmu. S druge strane, snižena vrednost transaminaza može da bude i rezultat fibrozne proliferacije. Virus hepatitisa B svojom replikacijom oštećuje hepatocite i indukuje stelatne ćelije da produkuju kolagen. Fibroziranje oko hepatocita, kod HHB otežava prodor enzima hepatocita u krv. Nekroinflamatorni proces dovodi do lize hepatocita, smanjenja broja hepatocita, kao i stvaranja acidofolnih telašca [20, 21].

ZAKLJUČAK

U našem istraživanju smo utvrdili da porast ALT odražava stepen fibroze i nastanak ciroze. Vrednosti ALT mogu biti prediktor procesa fibrogeneze, kao i pokazatelj stepena fibroze kod HHB infekcije.

Hronična hepatitis B infekcija u najvećem broju slučajeva ima nespecifičan i asimptomatski tok. Nespecifična i blaga simptomatologija HHB, kao i česta diskrepanca kliničke slike i laboratorijskih nalaza, daje na značaju biopsiji kao „zlatnom standardu” u postavljanju dijagnoze, određivanju faze HHB, proceni lečenja, praćenju toka bolesti, kao i prognozi bolesti.

LITERATURA

1. Delic D. Hronični virusni hepatitis. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2012.
2. Catherine MN Croagh and John S Lubel. Natural history of chronic hepatitis B: Phases in a complex relationship. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(30): 10395-10404.
3. Wong SY, Hann HW. Hepatitis B-related hepatocellular carcinoma, Critical review. *Hepatology* 2013; Dec 22(1): 7.
4. Delić D. Hronični virusni hepatitis B i C. *Moje zdravlje* 2015.
5. World Health Organization P. Hepatitis B vaccine. *Wkly Epidemiol Rec* 2015; 79: 225-63.
6. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet* 2011; 378:57.
7. Obiekwe O, Boniface E, Chimdia O, Chinyelu E and Olughu O. Prevalence and Associations of Hepatitis B Seropositivity in a Rural African Ophthalmic Surgical Population. *Open Journal of Ophthalmology* 2016; 6: 6-11.

8. Ioannou G. Chronic hepatitis B infection: A global disease requiring global strategies. *J Hepatology* 2013; 58: 839-843.
9. Johannes CS, Jun H, Amy CH, Rob JV, Ruud B et al. Metabolic characterization of the natural progression of chronic hepatitis B. *Schoeman and Genome Medicine* 2016.
10. Rael M, Robert JK, Bart JV. Management of Thrombocytopenia in Chronic Liver Disease: Focus on Pharmacotherapeutic Strategies, Review Article, *J. PMC International* 2015; 75(17): 1981-1992.
11. Kumar M, Sarin SK, Hissar S, et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology* 2008;134: 1376-84.
12. Xiao G, Yang J, Lunan Yan. Comparison of Diagnostic Accuracy of Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index and Fibrosis- 4 Index for Detecting Liver Fibrosis in Adult Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Systemic Review and Meta-analysis. *Hepatology* 2015; 61(1).
13. Shafaei S, Amiri S, Hajiahmadi M, et al. MD Histological grading and staging of liver and its relation to viral loads in chronic anti-HBe positive hepatitis. *Caspian J Intern Med.* 2013; 4(3): 681-685.
14. Nikolić J, Ničković V, Aćimović D. Contemporary aspects of the diagnostics of alcoholic liver disease. *Vojnosanitetski pregled* 2012; 69 (10): 874-879.
15. Akiko F, Kohsaku S, et al. Fibrosis progression rates between chronic hepatitis B and C patients with elevated alanine aminotransferase levels. *Journal of Gastroenterology* 2008; 43:484.
16. Youwen T, Yun Y, Xinbei Z, Li C and Danfeng W. Age as a Predictor of Significant Fibrosis Features in HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Virus Infection with Persistently Normal Alanine Aminotransferase. *March for science* 2015.
17. Biazar T, Yahyapour Y, Hasanjani Roushan M, Rajabnia R, et al. Relationship between hepatitis B DNA viral load in the liver and its histology in patients with chronic hepatitis B. *Caspian J Intern Med.* 2015; 6(4): 209-212.
18. Wang H, Xue L, Yan R, Zhou Y, Wang MS, Cheng MJ, et al. Comparison of histologic characteristics of Chinese chronic hepatitis B patients with persistently normal or mildly elevated ALT. *PloS one.* 2013; 8(11): e80585.
19. Esmaeelzadeh A, Saadatnia H, Memar B, Amirajadi E, Ganji A, et al. Evaluation of serum HBV viral load, transaminases and histological features in chronic HBeAg-negative hepatitis B patients. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2017; 10(1): 39-43.
20. Zan Y, Zhang Y, Tien P. Hepatitis B virus e antigen induces activation of rat hepatic stellate cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 435: 391-396.
21. Chao DT, Lim KJ, Ayoub WS, et al. Nguyen. Systematic review with meta-analysis: the proportion of chronic hepatitis B patients with normal alanine transaminase ≤ 40 IU/L and significant hepatic fibrosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 349-358.

ENGLISH

COMPARISON OF CLINICAL, BIOCHEMICAL AND MORPHOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B

Vanja P. Ničković¹, Andrijana Odalović², Jelena Artonović², Boban Stolić²
¹ Medical Center of Gracanica, Laplje Selo, Serbia
² University of Priština, Faculty of Medicine, Kosovska Mitrovica, Serbia

SUMMARY

. Introduction: Hepatitis B virus is primarily hepatotropic, causing chronic hepatitis B in 5-10% of patients. Chronic hepatitis B (CHB) infection is a dynamic process, which may have five phases: immunotolerant, immunoactive, latency phase, reactive and HBsAg negative phase. Aim: Analyze clinical and biochemical parameters in relation to morphological condition of the liver. Material and Methods: The study enrolled 35 patients diagnosed with CHB, 24 males and 11 females, aged between 12 and 62 years, in the period 2015-2016. The diagnosis was based on serological, biochemical results, and liver biopsy. In patients in an ELISA assay demonstrated the presence of HBsAg in serum. Results: The study shows that middle-aged male patients are more prone to chronic hepatitis B infection. Most patients have one or two symptoms. Fatigue and right subcostal pain are most commonly present in the groups with fibrosis in second- and third-degree, and hepatomegaly in the group with fibrosis in first-degree. Splenomegaly is present only in groups with fibrosis in third and fourth degree. Elevated average aminotransaminase levels reflected the degree of fibrosis. Significant statistical difference in aminotransaminase levels was confirmed between the group of patients with third- and fourth-degree and patients without fibrosis. Conclusion: The increase in ALT levels reflect the degree of fibrosis and cirrhosis of the occurrence. ALT levels may be a predictor of the process of the fibrogenesis, as well as to indicate the degree of fibrosis in HBeAg infection. Due to frequent discrepancies between clinical manifestations and results of laboratory tests, liver biopsy has been considered "gold standard" for establishing the diagnosis, staging chronic hepatitis B, making therapeutic decisions, monitoring the course of the disease, and assessing prognosis.

Key words: Chronic hepatitis B, clinical characteristics, ALT, liver biopsy.

UTICAJ UDRUŽENIH OFTALMOLOŠKIH STANJA NA VIDNU FUNKCIONALNOST I KVALITET ŽIVOTA KOD PACIJENATA SA KATARAKTOM I PSEUDOFAKIJOM

AUTORI

Vukša Dubravka¹, Stamenković Divna¹, Dokić Olivera², Mirković Jana²

1KBC Priština, Gračanica, Republika Srbija
2Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica, Republika Srbija

SAŽETAK

Uvod: Katarakta vezana za starenje tj. senilna katarakta je jedan od vodećih uzroka preventabilnog slepila u svetu. Cilj rada: Utvrditi da li udružena oftalmološka stanja (glaukom, senilna degeneracija makule, dijabetička retinopatija i sl.) utiču na vidnu funkcionalnost i kvalitet života pacijenata sa kataraktom i pseudofakijom, i ukoliko je to moguće, utvrditi koje udruženo stanje ima značajniji uticaj. Metode rada: Istraživanjem su obuhvaćena 202 pacijenta u zavisnosti od statusa katarakte na drugom, pratećem oku, pacijenti su podeljeni u dve grupe posmatranja: katarakta pseudofakija. Rezultati: Pacijenti sa miopijom i kapsularnim glaukomom su nakon operacije imali značajno poboljšanje prosečne vidne oštine (0,87 vs. 0,65) u odnosu na preoperativni nalaz (0,38 vs. 0,24) ($p < 0,01$). Takođe, i pacijenti koji su imali senilnu degeneraciju makule i neproliferativnu dijabetičku retinopatiju sa prosečnom preoperativnom vidnom oštrinom (0,05 vs. 0,05) nakon hirurške intervencije imaju značajno poboljšanje prosečne vidne oštine (0,2 vs 0,2) ($p < 0,01$). Značajno poboljšanje prosečne postoperativne vidne oštine (0,28) u odnosu na preoperativni nalaz (0,05) imali su pacijenti sa primarnim glaukomom otvorenog ugla ($p < 0,01$), dok su pacijenti sa primarnim glaukomom zatvorenog ugla kao udruženim nalazom imali poboljšanje prosečne postoperativne vidne oštine (0,1) u odnosu na preoperativnu (0,05) ($p < 0,1$). Zaključak: Značajno poboljšanje postoperativne prosečne vidne oštine u odnosu na preoperativne vrednosti dovodi do smanjenja poteškoća u vidno zavisnim aktivnostima, odnosno do poboljšanja kvaliteta života.

ključne reči: hirurgija katarakte, udružen nalaz, vidna oštrina

UVOD

Katarakta vezana za starenje tj. senilna katarakta je jedan od vodećih uzroka preventabilnog slepila u svetu. Senilna katarakta je i najčešća indikacija za elektivnu hirurgiju.

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO) 20 miliona ljudi u svetu je slepo zbog katarakte. Najveća učestalost slepila je u zemljama u razvoju (u Bangladešu je slepo 1,25 miliona ljudi a u Indiji 8 miliona). I u razvijenim zemljama katarakta je najčešći uzrok slepila i slabovidosti, recimo u SAD je vodeći uzrok slepila samo u starijoj populaciji Afro-amerikanaca, sa zastupčenošću od 30%. Svetska zdravstvena organizacija (SZO) je predložila plan prevencije slepila a jedan od primarnih ciljeva podrazumeva i izvođenje dovoljno velikog broja operacija katarakte. [1,2]

Smanjenje ili gubitak vidne funkcije je opterećenje ne samo za pojedince već i za društvo u celini sa socio-ekonomskog aspekta. Postojeće procene pokazuju da Indija ima oko 2 milijarde dolara godišnji gubitak u ekonomiji zbog katarakte, a sa druge strane da SAD izdvaja

godišnje oko 3,4 milijarde dolara samo za operacije katarakte. [3,4]

Svakodnevni klinički kriterijum za procenu vizuelne signifikantnosti katarakte je pad centralne vidne oštine merene posle najbolje moguće korekcije pomoću optičkog pomagala (tzv. BCVA: Best Corrected Visual Acuity - Najbolja korigovana vidna oštrina). U Velikoj Britaniji je prihvaćen kriterijum za operaciju katarakte na osnovu BCVA da se operiše oko tek kada vidna oštrina padne na vrednost od 0,5 ili niže od toga. [5]

Uspeh operacije katarakte ne vezuje se samo za vidnu oštrinu nego i za vidnu funkciju (ovo podrazumeva mnogo širi aspekt uključujući vidnu oštrinu, kontrastnu senzitivnost, širinu vidnog polja i sl.). Od stepena vidne funkcije zavisi i individualna sposobnost obavljanja svakodnevnih vidno zavisnih aktivnosti tj. vidna funkcionalnost. Utvrđena je korelacija između vidne oštine i vidne funkcionalnosti. Poboljšanje vidne oštine nakon hirurške intervencije umanjuje poteškoće u svakodnevnim aktivnostima vezanim za vid i dovodi do unapređenja kvaliteta života. Za procenu i merenje vidne funkcionalnosti i kvaliteta života kod pacijenata sa kataraktom, od čega zavisi i odluka o pravovremenoj potrebi za hirurškom intervencijom, potreban je validan, pouzdan, kratak i jed-

KORESPONDENT

DUBRAVKA VUKŠA
Vojislava Illica 92/31, Beograd
✉ bojana1987@mts.rs

nostavan upitnik. Najčešće korišćeni upitnici su Activity of Daily Vision Scale (ADVS), Visual Functioning Index (VF-14) i CatQuest. [2]

Katarakta je drugi uzrok poremećaja vida kod populacije starije od 65 godina u razvijenim zemljama (vodeći uzrok je senilna degeneracija makule) i često je udružena sa drugim oftalmološkim oboljenjima (senilna degeneracija makule (ADM), neproliferativna dijabetička retinopatija (RDNP), primarni glaukom otvorenog ugla (POAG), kapsularni glaukom (PEX), primarni glaukom zatvorenog ugla (PCAG) i sl) koja mogu bitno da utiču na vidnu funkcionalnost i kvalitet života pacijenata. U literaturu ima malo podataka o uticaju operacije katarakte udružene sa drugim oftalmološkim oboljenjem na vidnu oštrinu i vidnu funkcionalnost. Mogući benefiti ili rizici operacije katarakte udružene sa senilnom degeneracijom makule nisu u potpunosti određeni. Neke studije sugerišu da operacija katarakte može ubrzati napredovanje senilne degeneracije makule. Takođe, postoji hipoteza da operacija katarakte može da poveća rizik nastanka horoidalne neovaskularizacije kao komplikacije senilne degeneracije makule kod ljudi gde postoji visok rizik ove komplikacije, ali hipoteza nije potvrđena istraživanjima. Armbrecht je u sprovedenoj studiji utvrdio da je posle operacije katarakte udružene sa lakom i umerenom formom senilne degeneracije makule došlo do značajnog poboljšanja vidne funkcionalnosti i kvaliteta života pacijenata. [6]

CILJ RADA

Cilj ovog rada jeste da se utvrdi da li udružena oftalmološka stanja (glaukom, senilna degeneracija makule, dijabetička retinopatija i sl.) utiču na vidnu funkcionalnost i kvalitet života pacijenata sa kataraktom i pseudofakijom, i ukoliko je to moguće, utvrditi koje udruženo stanje ima značajniji uticaj.

MATERIJAL I METODE

Istraživanjem su obuhvaćena 202 pacijenta kod kojih je urađena hirurška intervencija uklanjanja senilne katarakte na Očnom odeljenju ZC u Kosovskoj Mitrovici i na Klinici za Očne bolesti KC u Nišu.

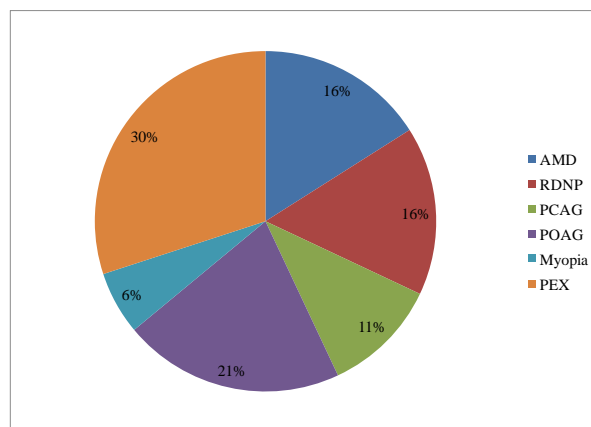
Naime, pacijenti su podeljeni u dve grupe posmatranja: zajedničko za obe grupe je da su u njima pacijenti koji su imali kataraktu na jednom oku. Međutim, obe grupe su se razlikovale po status katarakte na drugom oku jer je i taj podatak mogao da utiče na ishod ispitivanja: prva grupa (katarakta) je na drugom, pratećem oku, imala takođe kataraktu, a drugu grupu su činili pacijenti koji su drugo, prateće oko, već operisali tj. bili su pseudofaki (pseudofakija).

Grupe su podeljene na podgrupe u zavisnosti da li je na oku koje se posmatra postojalo još neko udruženo stanje (glaukom, senilna degeneracija makule i sl.) koje može da utiče na kvalitet života ili ishod operacije. Dakle, obe grupe sui male podgrupu sa tzv. plus stanjem (ili plus disease) i podgrupu bez udruženog nalaza. Podgrupa sa udruženim stanjem ima oznaku+.

Svim pacijentima je urađen kompletan oftalmološki pregled pre i dva meseca posle operacije katarakte. Dobijeni podaci su predstavljeni tabelarno i obrađeni deskriptivnim statističkim metodom.

REZULTATI

Udružen nalaz na oku su imala 63 pacijenta. Procenatni rezultati udruženog nalaza na oku kod pacijenata sa kataraktom i pseudofakijom su i grafički prikazani. (Grafikon 1)



Grafikon 1. Udruženi nalaz na oku kod pacijenata sa kataraktom i pseudofakijom

Legenda: AMD - senilna degeneracija makule, RDNP - neproliferativna dijabetička retinopatija, PCAG - primarni glaukom zatvorenog ugla, POAG - primarni glaukom otvorenog ugla, PEX - kapsularni glaukom

Legend: AMD - age related macular degeneration, RDNP - non proliferative diabetic retinopathy, PCAG - primary angle closure glaucoma, POAG - primary open angle glaucoma, PEX - pseudoexfoliation glaucoma

Posmatrajući udruženi nalaz na oku kod pacijenata sa kataraktom i pseudofakijom zaključuje se da je kapsularni glaukom zastupljen kod 30% svih pacijenata (19/63), senilna degeneracija makule i neproliferativna dijabetička retinopatija sa po 16% (10/63), primarni glaukom zatvorenog ugla kod 11% (7/63), primarni glaukom otvorenog ugla kod 21% (13/63) i miopija kod 6% (4/63).

Najčešći udruženi nalaz u obe grupe pacijenata je bio kapsularni glaukom, u grupi sa kataraktom zastupljenost je 32% a u grupi sa pseudofakijom 26%. U obe grupe je bilo najmanje glaukoma zatvorenog ugla, u grupi sa kataraktom je bilo 13% dok je u grupi pseudofakija taj broj iznosio 9%. Između posmatranih grupa značajno češća je bila miopija u grupi sa kataraktom (8% vs. 4%). (Tabela 1)

Pacijenti sa miopijom i kapsularnim glaukomom kao udruženim nalazom uz kataraktu su nakon operacije imali značajno poboljšanje prosečne vidne oštine (0,87 vs. 0,65) u odnosu na preoperativni nalaz (0,38 vs. 0,24) ($p < 0,01$). Takođe i pacijenti sa senilnom degeneracijom makule i neproliferativnom dijabetičkom retinopatijom i prosečnom preoperativnom vidnom oštrinom (0,05 vs. 0,05) nakon hirurške intervencije imaju značajno poboljšanje prosečne vidne oštine (0,2 vs. 0,2) ($p < 0,01$). Značajno poboljšanje prosečne postoperativne vidne oštine (0,28) u odnosu na preoperativni nalaz (0,05) imali su pacijenti sa primarnim glaukomom otvorenog ugla.

Tabela 1. Udruženi nalaz na oku kod pacijenata sa kataraktom i pseudofakijom

Udruženi nalaz	AMD %	RDNP %	PCAG %	POAG %	Myopia %	PEX %	Ukupno
Katarakta	15	17	13	15	8	32	100
Pseudofakija	17	13	9	31	4	26	100

Legenda: AMD - senilna degeneracija makule, RDNP - neproliferativna dijabetička retinopatija, PCAG - primarni glaukom zatvorenog ugla, POAG - primarni glaukom otvorenog ugla, PEX - kapsularni glaukom
 Legend: AMD - age related macular degeneration, RDNP - non proliferative diabetic retinopathy, PCAG - primary angle closure glaucoma, POAG - primary open angle glaucoma, PEX - pseudoexfoliation glaucoma

Tabela 2. Prosečna pre i postoperativna vidna oštrina oka sa udruženim nalazom kod pacijenata sa kataraktom i pseudofakijom

Udruženi nalaz	Broj pacijenata	Katarakta	Pseudofakija	Preoperativna vidna oštrina	Postoperativna vidna oštrina	P<
AMD	10	6	4	0.05	0.2	0.01
RDNP	10	7	3	0.05	0.2	0.01
PCAG	7	5	2	0.05	0.1	0.1
POAG	13	6	7	0.05	0.28	0.01
Myopia	4	3	1	0.38	0.87	0.01
PEX	19	13	6	0.24	0.65	0.01
Ukupno	63	40	23			

Legenda: AMD - senilna degeneracija makule, RDNP - neproliferativna dijabetička retinopatija, PCAG - primarni glaukom zatvorenog ugla, POAG - primarni glaukom otvorenog ugla, PEX - kapsularni glaukom
 Legend: AMD - age related macular degeneration, RDNP - non proliferative diabetic retinopathy, PCAG - primary angle closure glaucoma, POAG - primary open angle glaucoma, PEX - pseudoexfoliation glaucoma

ugla ($p < 0,01$), dok su pacijenti sa primarnim glaukomom zatvorenog ugla kao udruženim nalazom imali poboljšanje prosečne postoperativne vidne oštine (0,1) u odnosu na preoperativnu (0,05) ($p < 0,1$). (Tabela 2)

DISKUSIJA

Pad ili gubitak vidne funkcije uzrokovan kataraktom utiče na svakodnevno funkcionisanje i subjektivni osećaj nezavisnosti, odnosno onemogućava svakodnevne vidno zavisne aktivnosti i umanjuje kvalitet života pacijenata.

U ovom radu, udruženi nalaz uz kataraktu je zastupljen kod 31% svih pacijenata (63/202). U literaturi nailazimo da su te vrednosti u jednoj studiji 22% a u drugoj 63% [7,8]. Upoređujući rezultat rada sa podacima iz literature zaključuje se da postoji visok stepen poklapanja. Takođe, i procentualna zastupljenost senilne degeneracije makule, neproliferativne dijabetičke retinopatije, miopije, kapsularnog glaukoma, primarnog glaukoma otvorenog i zatvorenog ugla u radu je slična kao i u drugim sprovedenim studijama. U jednoj studiji zastupljenost senilne degeneracije makule je 47,4% a primarnog glaukoma otvorenog ugla 24,5%, a u drugoj zastupljenost senilne degeneracije makule iznosi 15,5%, glaucoma 35%, neproliferativne dijabetičke retinopatije 6% i miopije 24%. [8,9]

Pacijenti koji su operisali kataraktu udruženu sa drugim oftalmološkim oboljenjem (senilna degeneracija makule, miopija, glaukom, neproliferativna dijabetička retinopatija i sl.) imali su značajno poboljšanje prosečne vidne oštine u odnosu na prosečne preoperativne vrednosti. Pacijenti sa senilnom degeneracijom makule i neproliferativnom dijabetičkom retinopatijom su nakon operacije katarakte imali značajno poboljšanje prosečne vidne oštine (0,2 vs. 0,2) u odnosu na pacijente sa primarnim glaukomom zatvorenog ugla (0,1), dok su u odnosu na pacijente sa primarnim glaukomom otvorenog ugla (0,28) imali niži stepen poboljšanja. Kada je u pi-

tanju glaukom kao udruženo stanje uz kataraktu, pacijenti sa primarnim glaukomom otvorenog ugla imali su značajno bolje vrednosti prosečne postoperativne vidne oštine (0,28) u odnosu na pacijente sa primarnim glaukomom zatvorenog ugla (0,1). Evidentno je da su najbolju prosečnu postoperativnu vidnu oštrinu imali pacijenti sa kapsularnim glaukomom i miopijom kao udruženim stanjem (0,65 vs. 0,87) u odnosu na pacijente sa senilnom degeneracijom makule (0,2), neproliferativnom dijabetičkom retinopatijom (0,2) kao i primarnim glaukomom zatvorenog ugla (0,1) odnosno primarnim glaukomom otvorenog ugla (0,28).

Rezultati sprovedene studije ukazuju da je nakon operacije katarakte udružene sa lakom formom senilne degeneracije makule došlo do značajnog poboljšanja vidne oštine i vidne funkcije, kao i kvaliteta života pacijenata, posebno u oblastima emocionalnog blagostanja, mobilnosti i nezavisnosti, kao i u oblastima čitanja i pristupa informacijama. Zaključak je da je operacija katarakte opravdana kod pacijenata sa lakom formom senilne degeneracije makule i da odlaganje može negativno uticati na ukupan kvalitet života pacijenata [6]. U drugoj sprovedenoj studiji pacijenti sa senilnom degeneracijom makule su posle operacije katarakte imali niži stepen poboljšanja vidne oštine ili istu vidnu oštrinu u odnosu na pacijente sa primarnim glaukomom otvorenog ugla, ali ipak je evidentno da je 62,5% pacijenata sa senilnom degeneracijom makule imalo poboljšanje vidne oštine [8]. Međutim, druga istraživanja govore da je udružen nalaz uticao da vidnu oštrinu 0,5 i veću ima manji procenat operisanih očiju sa udruženim nalazom u odnosu na operisane oči bez udruženog nalaza [10]. Takođe, rezultati druge studije ukazuju na poboljšanje najbolje korigovane vidne oštine operisanog oka sa udruženim nalazom kod 92,4% očiju [11]. Na bazi prezentovanih podataka iz literature postoji podudarnost sa rezultatima ovog rada i dostupnih podataka.

ZAKLJUČAK

Pacijenti koji su operisali kataraktu udruženu sa drugim oftalmološkim oboljenjem imali su značajno poboljšanje prosečne vidne oštine u odnosu na preoperativnu. Operacija katarakte donosi značajna poboljšanja vidne funkcije i kvaliteta života i njeno odlaganje može negativno uticati na ukupan kvalitet života pacijenata.

LITERATURA

1. World Health Organisation. Strategic Plan for Vision 2020: The Foundation of avoidable blindness in the South-east Asia region WHO Project ICP OSD002. New Delhi: WHO, 2000; 1-32.
2. Nikolić LJ. Hirurgija katarakte .Beograd: Zavod za udžbenike; 2009;25-32.
3. Schwab L. Eye care in developing nations, 3rd ed. San Francisco: The Foundation of the American Academy of Ophthalmology. 199; 21-52.
4. Shahbazi S, Studnicki J, Warner-Hillard C W. A Cross-Sectional Retrospective Analysis of the Racial and Geographic Variations in Cataract Surgery. PLoS ONE 2015; <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0142459>
5. Stojković M. Senilna katarakta-globalni i nacionalni problem. Acta klinika 2005; 5 (2): 77-78.
6. Lamourex L E, Hooper Y C, Lim L, Pallant F J, Hunt N, Keffe E J, G, i sar. Impact of Cataract Surgery on Quality of Life in Patients with Early Age-Related Macular Degeneration. Optom Vis Sci 2007; 84 (8):683-686.
7. Armbrecht AM, Findlay C, Kaushal S, Aspinall P, Hill AR, Dhillon B. Is cataract surgery justified in patients with age related macular degeneration? A visual function and quality of life assessment.Br J Ophthalmol 2000;84 (12):1343-1348.
8. Rosen E, Rubowitz A, Assia E. Visual outcome following cataract extraction in patients aged 90 years and older. Eye 2009; 23: 1120-1124.
9. Zou L, Zou H, Fei X, Weiqi X, Zhang J. The Impact of Unilateral or Bilateral Cataract Surgery on Visual Acuity and Life Quality of Elderly Patients. Journal Ophthalmology. Volume 2015, Article ID 509049, 6 pages
10. Westcott MC, Tuft SJ, Minassian DC. Effect of age on visual outcome following cataract extraction. Br J Ophthalmol 2000; 84(12): 1380-2.
11. Noertjojo K, Mildon D, Rollins D, Law F, Blicher J, Courtright P, Sibley L, Bassett K. Cataract surgical outcome at the Vancouver Eye Care Centre: can it be predicted using current data? Can J Ophthalmol 2004;39(1):38-47.

ENGLISH

IMPACT OF OCULAR COMORBIDITIES ON VISUAL FUNCTION AND QUALITY OF LIFE IN CATARACT AND PSEUDOPHAKIC PATIENTS

Vukša Dubravka¹, Stamenković Divna¹, Đokić Olivera², Mirković Jana²
¹CHC Pristina, Gracanica, Republic of Serbia
²Medical faculty Pristina, Kosovska Mitrovica, Republic of Serbia

SUMMARY

Introduction: Age-related cataract (senile cataract) is one of the leading causes of preventable blindness in the world. **Objective:** To determine whether other ocular comorbidities (glaucoma, age related macular degeneration, diabetic retinopathy) affect visual function and quality of life in cataract and pseudophakic patients, and, if possible, to determine which disease has a significant effect. **Methods:** In this study 202 patients were examined, regarding of the status of cataract on the second, following eye; the patients were divided into two groups: cataract and pseudophakia. **Results:** Patients with myopia and capsular glaucoma had significant improvement in average visual acuity (0.87 vs. 0.65) after surgery compared to preoperative results (0.38vs.0.24) ($p<0.01$). Also, patients with age related macular degeneration and non-proliferative diabetic retinopathy with an average preoperative visual acuity (0.05 vs. 0.05) after surgery have a significant improvement in average visual acuity (0.2 vs.0.2) ($p<0.01$). Patients with primary open-angle glaucoma have significant improvement in average postoperative visual acuity (0.28) compared to the preoperative results (0.05) ($p<0.01$), while patients with primary angle closure glaucoma had improvement in postoperative average visual acuity (0.1) compared to the preoperative results (0.05) ($p<0.1$). **Conclusion:** Significant improvements in postoperative average visual acuity compared to preoperative results reduce difficulties in vision-related activities thus providing higher quality of life.

Keywords: cataract surgery, ocular comorbidities, visual acuity

UTICAJ RAZLIČITIH DOZA CINK GLUKONATA NA ANTIOKSIDATIVNU AKTIVNOST METFORMINA I GLIBENKLAMIDA KOD EKSPERIMENTALNO IZAZVANOG DIJABETESA KUNIĆA

AUTORI

Zorica Stanojević-Ristić 1, Julijana Rašić 1, Snežana Stević 1, Dragana Valjarević 2, Momčilo Stanić 3

1 Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet, Institut za farmakologiju sa toksikologijom Kosovska Mitrovica, Srbija
2 Univerzitet u Prištini, Prirodno-matematički fakultet, Odeak za matematiku Kosovska Mitrovica, Srbija
3 Kliničko-bolnički centar, Biohemijsko-klinička laboratorija Kosovska Mitrovica, Srbija

KORESPONDENT

ZORICA STANOJEVIĆ-RISTIĆ
Kneza Mihaila 84/4-13, 34000
Kragujevac
✉ zorica_stanojevic@yahoo.com

SAŽETAK

Imajući u vidu vezu između cinka i dijabetesa, kao i navode literaturnih podataka o njegovom antioksidativnom potencijalu, imali smo za cilj da ispitamo efekte različitih doza cinka (9,2 i 18,4 mg/dan) u kombinaciji sa metforminom i glibenklamidom, na ukupni antioksidantni status (TAS) i aktivnost enzima superoksid dismutase (SOD) kod eksperimentalno izazvanog dijabetesa kunića. Istraživanje je sprovedeno na 24 novozelandska kunića, oba pola, telesne mase 2,5-3,2 kg. Eksperimentalni dijabetes kod kunića izazvan je i.v. injekcijom aloksana (80 mg/kg TM). Tri nedelje nakon izazivanja dijabetesa, životinje su podeljene u dve grupe: I grupa tretirana je peroralno odgovarajućom dozom metformina (120 mg/kg TM), dok je II grupa kunića tretirana odgovarajućom dozom glibenklamida (0,6 mg/kg TM). Nakon washout perioda (10 t_{1/2}) kunići su dobili kombinaciju metformina tj. glibenklamida i prve doze cinka (9,2 mg). Nakon drugog washout perioda (10 t_{1/2}) kunići su dobili kombinaciju metformina tj. glibenklamida i druge doze cinka (18,4 mg). Uzorci krvi uzimani su u određenom vremenskom intervalu, po unapred utvrđenom protokolu. Vrednost TAS je značajno povećana nakon pojedinačne i kombinovane primene metformina sa cinkom u dozi od 9,2 i 18,4 mg, u odnosu na vrednost zabeleženu pre aplikacije istih (p<0,05). Zabeleženo je takođe značajno povećanje aktivnosti SOD nakon kombinovane primene cinka u dozi od 18,4 mg i metformina (tj. glibenklamida) (p<0,05). Na osnovu dobijenih rezultata može se uočiti da jednokratne doze cinka i metformina ostvaruju značajne pozitivne efekte na parametre antioksidativnog statusa, dok je u slučaju glibenklamida ovaj efekat izostao.

Ključne reči: cink glukonat, metformin, glibenklamid, antioksidativni status, kunići

UVOD

Dijabetes melitus je oboljenje koje pogađa 2,5-3% svetske populacije i smatra se jednim od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta u svetu [1]. I pored opsežnih istraživanja, etio-patogenetski mehanizmi odgovorni za nastanak ove bolesti još uvek nisu u potpunosti razjašnjeni [2].

Podaci koji dovode u vezu oksidativni stres i razvoj dijabetesa tip 2 odnose se na moguće uzroke nastanka insulinske rezistencije u uslovima povećane produkcije reaktivnih vrsta kiseonika, ROS (eng. Reactive Oxygen Species), što rezultuje smanjenom osetljivošću perifernih tkiva, pre svega masnog i mišićnog, na delovanje insulina. U in vitro eksperimentima pokazano je da indukcijom oksidativnog stresa različitim sistemima koji generišu ROS dolazi do smanjenja aktivacije insulinskih receptora, posebno beta-subjedinice koja poseduje tirozin kinaznu aktivnost tj. do smanjenja auto-fosforilacije i

internalizacije insulinskih receptora, pri čemu kapacitet vezivanja insulina za receptore ostaje očuvan [3].

Oralni antidijabetici, metformin i glibenklamid (u SAD gliburid) zauzimaju značajno mesto u lečenju dijabetesa tip 2. Brojni literaturni podaci, takođe i njihova višedecenijska primena u praksi, su to i potvrdili. Rezultati novijih studija pokazuju da ovi lekovi poseduju i značajnu antioksidativnu aktivnost. U tom smislu se posebno izdvaja metformin, koji ove efekte ostvaruje povećavajući ekspresiju tioredoksina, aktivacijom AMPK-FOXO3 puta (eng. AMP-activated protein kinase - forkhead transcription factor 3). Na taj način metformin inhibiše vaskularnu inflamaciju i sprečava oštećenje endotela indukovano hiperglikemijom i slobodnim masnim kiselinama [4]. Mehanizam antioksidativnog delovanja glibenklamida nije u potpunosti objašnjen [5].

Interesovanja za cink kao elementa neophodnog za normalan rast i razvoj biljaka, životinja i ljudi, datiraju od pre nekih 130 godina. Na njegovu vezu sa dijabetesom prvi ukazuje Quarterman sa sar. 1966. godine [6] izvešta-

vajući o smanjenoj sposobnosti pankreasa da luči insulin kod pacova hranjenih obrokom deficitarnim u cinku.

Danas je poznato da cink ulazi u sastav brojnih enzima koji su uključeni u metabolizam proteina, lipida i ugljenih hidrata, ulazi u sastav bakar-cink-superoksid dismutaze (Cu, Zn-SOD), ograničava aktivnost gvožđa u proizvodnji reaktivnih vrsta posebno hidroksilnih jona. Cink ima važnu ulogu u sintezi, skladištenju i sekreciji insulina, kao i održavanju konformacijskog integriteta insulina u heksamernoj formi. Na drugoj strani, smanjena apsorpcija cinka i hipercinkurija zabeležene u dijabetesu, ukazuju da su dijabetičari osetljiviji na deficit cinka u odnosu na zdravu populaciju [7, 8]. Kod dijabetičara, količina cinka u pankreasu je približno dva puta manja nego kod zdravih.

Kao redoks inertan metal, cink ne učestvuje u oksidaciono-redukcionim reakcijama. Za razliku od većine metala, koji favorizuju nastanak oksidativnog stresa, smatra se da cink deluje kao stabilizator membrana i da ima značajnu ulogu u antioksidantnoj zaštiti.

Na akutni efekat cinka kao antioksidansa ukazano je kasnih 80-tih godina XX veka. Predložena su dva mehanizma njegovog dejstva: 1) zaštita sulfhidrilnih grupa proteina i enzima od napada reaktivnih vrsta ili oksidacije i 2) smanjenje obrazovanja hidroksilnog radikala prevencijom obrazovanja reaktivnih vrsta ili, drugim rečima, antagonizam redoks aktivnih prelaznih metala kao što su gvožđe i bakar. Hronično davanje cinka je primer indirektnog dejstva ovog metala na oksidativni stres. Ova pozitivna uloga je verovatno u vezi sa indukcijom drugih antioksidanasa, posebno metalotioneina [9].

Sve ovo, navelo je naučnu javnost na razmišljanje da bi oralni preparati cinka mogli biti veoma korisni kod dijabetičara [10]. Međutim, ono što predstavlja poseban problem i što je predmet velikih polemika jeste koje su to optimalne doze cinka koje treba preporučiti pacijentima sa dijabetesom tip 2, koje bi ostvarile najpovoljnije efekte uz minimalni rizik od neželjenih dejstava.

Prema USA National Research Council preporučeni dnevni unos (RDA) cinka kod zdravog odraslog muškarca iznosi 11 mg [11], iako je bilo sugestija da se ove doze povećaju [12]. Prednost viših doza ogleda se u ublažavanju obima oksidativnog oštećenja, vaskularne disfunkcije, smanjenja učestalosti infekcija i jačanje kostiju.

U kliničkim studijama [13, 14] ispitivane doze cinka kreću se od 25 do 150 mg/dan kada su u pitanju pacijenti sa dijabetesom tip 2. Međutim, nalazi većine studija ukazuju da doze cinka veće od 75 mg/dan mogu da izazovu poremećaj imune funkcije i lipidnog statusa, kao i deficit bakra.

CILJ RADA

Imajući u vidu sve navedeno, cilj našeg istraživanja bio je da se ispituju i uporede efekti dve pojedinačne doze cinka (9,2 i 18,4 mg/dan) u kombinaciji sa metforminom i glibenklamidom, na ukupni antioksidantni status (TAS) i aktivnost enzima superoksid dismutaze (SOD) kod eksperimentalno izazvanog dijabetesa kunića. Takođe, imali smo za cilj da ispitamo i njihovu povezanost sa nivoima glikemije i parametrima lipidnog statusa. Navedene doze cinka odgovaraju prema Clarkovoj formuli za izračunavanje doza kod životinja, dozama od 25 i 50 mg kod čoveka.

MATERIJAL I METODE

Lekovi

U ogledu su korišćeni dijetetski suplement helirani cink u obliku cink glukonata (Chelated zinc tabl. 10 mg, Natural Wealth, SAD), metformin (Siofor tabl. 500 mg, Berlin Chemie, Nemačka) i glibenklamid (Maninil tabl. 3,5 mg, Berlin-Chemie, Nemačka).

Eksperimentalne životinje

Istraživanje je sprovedeno na 24 novozelandska kunića, oba pola, telesne mase 2,5-3,2 kg. Životinje su bile smeštene u metalnim kavezima, u prostoriji koja je provetravana više puta u toku dana, sa prosečnom temperaturom 21-23°C i osvetljavana 14 sati dnevno. Tokom celog dana životinje su imale slobodan pristup vodi i hrani (pelete koje proizvodi Gebi Čantavir i slama). Kunići su ostavljeni desetak dana radi adaptacije na nove uslove spoljašnje sredine, pre početka eksperimenta.

Životinje su bile tretirane u skladu sa Zakonom o dobrobiti životinja i regulativom Evropske Unije (EU Directive 2010/63/EU). Pre sprovedenog istraživanja pribavljena je saglasnost Etičkog odbora Medicinskog fakulteta Univerziteta Priština, sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici.

Eksperimentalna studija

Nakon uzimanja uzorka krvi, zdravim kunićima je izazvan eksperimentalni dijabetes i.v. injekcijom aloksana (Alloxan monohydrate, Sigma Chemical Company, St Louis, MO, USA). Aloksan je aplikovan u dozi od 80 mg/kg TM, u usnu venu kunića, nakon 12-to časovnog perioda gladovanja metodom koju je opisao Shukla sa sar. [15]. Aloksan je pre upotrebe sveže pripremljen rastvaranjem u fiziološkom rastvoru. Kako bi izbegli hipoglikemijski šok, prvih 24 sata nakon aplikacije aloksana, pijaća voda je zamenjena 10% rastvorom glukoze.

Tri nedelje nakon aplikacije aloksana (radi postizanja stabilne hiperglikemije), životinjama je određivana koncentracija glukoze. S obzirom na različita oštećenja pankreasa sa navedenom dozom aloksana u ogled je uključeno 14 kunića sa glikemijom između 9,99 i 14,98 mmol/L, što bi odgovaralo blažem obliku dijabetesa, tj. stepenu oštećenja pankreasa kod bolesnika sa dijabetesom tip 2 [16]. Kod četiri kunića vrednost glikemije je bila iznad 14,98 mmol/L, što odgovara težem obliku dijabetesa, dok je kod šest kunića vrednost glikemije ostala u granicama referentnih vrednosti i nakon aplikacije aloksana, tako da su ti kunići isključeni iz daljeg ispitivanja.

Svim dijabetičnim kunićima su zatim uzeti uzorci krvi. Nakon toga, dijabetični kunići su podeljeni u dve grupe (po 7 kunića u svakoj): I grupa - dijabetični kunići tretirani metforminom u pojedinačnoj dozi od 120 mg/kg TM i II grupa - dijabetični kunići tretirani glibenklamidom u pojedinačnoj dozi od 0,6 mg/kg TM. Osam sati nakon primene odgovarajućeg leka uzimani su uzorci krvi.

Nakon washout perioda (10 t_{1/2}), prva grupa dijabetičnih kunića dobila je kombinaciju metformina u pojedinačnoj dozi od 120 mg/kg i cinka 9,2 mg (što prema Clarc-ovoj formuli odgovara dozi od 25 mg za čoveka).

Druga grupa dijabetičnih kunića dobila je kombinaciju glibenklamida u pojedinačnoj dozi od 0,6 mg/kg i cinka 9,2 mg. Osam sati nakon primene odgovarajuće kombinacije uzimani su uzorci krvi.

Nakon drugog washout perioda (10 t_{1/2}), prva grupa dijabetičnih kunića je dobila kombinaciju metformina u pojedinačnoj dozi od 120 mg/kg i cinka 18,4 mg (što prema Clarc-ovoj formuli odgovara dozi od 50 mg za čoveka). Druga grupa je dobila kombinaciju glibenklamida u pojedinačnoj dozi od 0,6 mg/kg i cinka 18,4 mg. Osam sati nakon primene odgovarajuće kombinacije uzimani su uzorci krvi.

Kunićima su tablete prethodno rastvarane u prečišćenoj vodi, a rastvor aplikovan u oralnu šupljinu pomoću šprica i metalnog nastavka sa zaobljenim vrhom. Novi rastvori pravljeni su svakodnevno.

Uzimanje uzoraka i metode analize

Uzorci krvi su uzimani iz ušne vene, pri čemu je bilo važno voditi računa o pravcu igle (za uzimanje uzoraka krvi pravac igle je prema vrhu uva). Za širenje krvnog suda koristili smo postupak masaže.

Analize su određivane na biohemijском analizatoru HITACHI 902 i spektrofotometru GILFORD STASAR III (LIGHTING). Određivanje smo vršili uz primenu komercijalnih kontrolnih seruma ELITROL I (normalna kontrola) i ELITROL II (patološka kontrola). Uzorci krvi su centrifugirani dva puta u trajanju od po 10 minuta na 3000 rpm, kako bi se serum u potpunosti odvojio od krvnih elemenata. Serum se potom presipao u plastične epruvete sa zatvaračem i čuvao na -20° C, do izvođenja analiza. Za uzimanje uzoraka i analize korišćene su isključivo plastične epruvete i pipete.

Za određivanje aktivnosti enzima superoksid dismutaze (SOD) i ukupnog antioksidativnog statusa (TAS), korišćeni su komercijalni testovi firme RANDOX Ltd., Velika Britanija, zasnovani na spektrofotometrijskim metodama prema Goldsteinu za SOD [17] i Milleru za TAS [18]. Za određivanje aktivnosti enzima SOD pravljen je lizat eritrocita koji je dobijen ispiranjem eritrocita četiri puta sa 3 mL 0,9% rastvora NaCl i zatim liziranjem ispiranih eritrocita sa 2 mL hladne redestilovane vode i 15-to minutnim stajanjem na +4° da bi se dovršio proces hemolize.

Za određivanje vrednosti lipidnih parametara i glikemije, korišćeni su standardni laboratorijski testovi [19].

Statistička analiza

Statistička obrada podataka rađena je primenom programa SPSS v21.0. Testiranje statističke značajnosti razlika između srednjih vrednosti izvršeno je Student t-testom za male zavisne i nezavisne uzorke. Međusobna povezanost između merenih varijabli određivana je izračunavanjem koeficijenta linearne korelacije (r). Kriterijum za statističku značajnost bio je p<0,05.

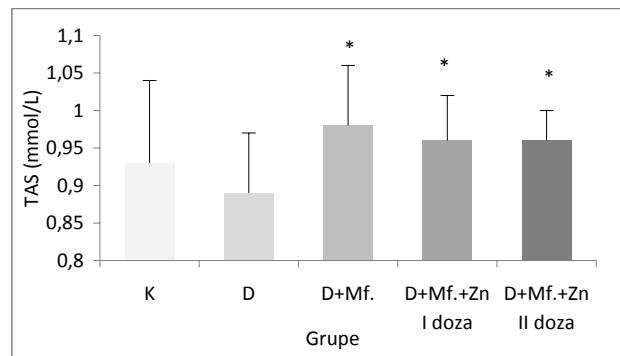
REZULTATI

Vrednost totalnog antioksidativnog statusa (TAS) kod dijabetičnih kunića nije bila statistički značajno smanjena, iako je bila niža u odnosu na vrednost zabeleženu kod zdravih kunića (Grafikon 1). Međutim, vrednost TAS

je značajno povećana nakon pojedinačne i kombinovane primene metformina sa cinkom u dozi od 9,2 mg (I doza) i 18,4 mg (II doza), u odnosu na vrednost zabeleženu pre aplikacije istih (p<0,05). Uočeno je takođe da vrednost TAS nije statistički značajno povećana nakon aplikacije metformina u kombinaciji sa različitim dozama cinka, u odnosu na vrednost zabeleženu nakon pojedinačne primene metformina.

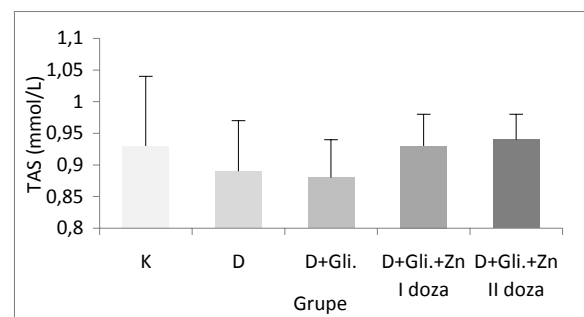
Glibenklamid pojedinačno i u kombinaciji sa različitim dozama cinka, nije izazvao statistički značajno povećanje vrednosti TAS, u odnosu na vrednost zabeleženu pre aplikacije istih (Grafikon 2). Čak šta više, zabeležena je značajno niža vrednost TAS nakon pojedinačne aplikacije glibenklamida u odnosu na vrednost zabeleženu nakon pojedinačne primene metformina (p<0.05) (podaci nisu prikazani).

Aktivnost enzima superoksid dismutaze (E-SOD) kod dijabetičnih kunića bila je značajno smanjena, u odnosu na aktivnost zabeleženu kod zdravih kunića (p< 0,001) (Grafikon 3). Zabeleženo je međutim značajno povećanje aktivnosti E-SOD nakon kombinovane primene cinka u dozi od 18,4 mg sa metforminom (p<0,05), kao i nakon kombinovane primene cinka u dozi od 18,4 mg sa glibenklamidom (p<0,05) (Grafikon 3 i 4).

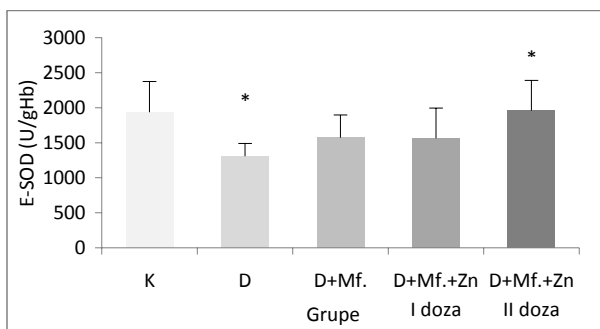


* D:D+Mf, D:D+Mf.+Zn I II doza - p<0.05

Grafikon 1. Efekti metformina pojedinačno i u kombinaciji sa različitim dozama cinka na ukupni antioksidantni status (TAS) u serumu kunića (n=7)



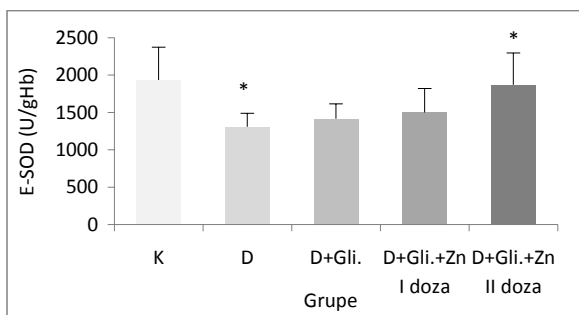
Grafikon 2. Efekti glibenklamida pojedinačno i u kombinaciji sa različitim dozama cinka na ukupni antioksidantni status (TAS) u serumu kunića (n=7)



* K:D - $p < 0.001$

** D:D+Mf.+Zn II doza - $p < 0.05$

Grafikon 3. Efekti metformina pojedinačno i u kombinaciji sa različitim dozama cinka na aktivnost enzima superoksid dismutaze (SOD) u lizatu eritrocita kunića (n=7)



* K:D - $p < 0.001$

** D:D+Gli.+Zn II doza - $p < 0.05$

Grafikon 4. Efekti glibenklamida pojedinačno i u kombinaciji sa različitim dozama cinka na aktivnost enzima superoksid dismutaze (SOD) u lizatu eritrocita kunića (n=7)

Na osnovu prikazanih rezultata može se uočiti da je kod dijabetičnih kunića dobijen niz značajnih korelacija između glikemije i lipidnog statusa sa parametrima antioksidativnog statusa.

Vrednost TAS je kod dijabetičnih kunića pozitivno i značajno korelirala sa vrednostima holesterola ($r=0,48$; $p < 0,001$); triglicerida ($r=0,44$; $p < 0,001$); VLDL holesterola

($r=0,44$; $p < 0,001$) i markerima aterogenog rizika - holesterol/HDL ($r=0,44$; $p < 0,001$), non HDL ($r=0,49$; $p < 0,001$), trigliceridi/HDL ($r=0,44$; $p < 0,001$), (Tabela 1).

Negativna, visoka i značajna korelacija zabeležena je između aktivnosti enzima SOD u lizatu eritrocita i vrednosti glukoze u serumu dijabetičnih kunića ($r=-0,53$; $p < 0,001$) (Tabela 1).

DISKUSIJA

Analizom dobijenih rezultata može se uočiti da ukupni antioksidantni status (TAS), koji predstavlja zbir svih neenzimskih antioksidanasa u serumu nije bio statistički značajno različit između dijabetičnih i zdravih kunića. Iako su rezultati kontradiktorni, najveći broj studija ukazuje na značajno smanjenje vrednosti TAS u dijabetesu tip 2 [20, 2]. Ovde se zapravo mora imati u vidu činjenica da TAS predstavlja dinamični sistem međusobno zavisnih pojedinačnih serumskih antioksidativnih parametara. Naime, smatra se da kooperacija antioksidanasa u serumu obezbeđuje veću zaštitu od štetnog uticaja reaktivnih vrsta u odnosu na svaki pojedinačni antioksidans [2]. Tu heterogenu grupu neenzimskih antioksidanasa čine visokomolekulski proteinski antioksidansi (ceruloplazmin, transferin, feritin), antioksidansi male molekulske mase koji se nalaze u ćeliji (glutacion) ili u plazmi (mokraćna kiselina, bilirubin), vitamini (vitamin C i E), kao i elementi u tragovima koji su deo aktivnog centra antioksidativnih enzima ili su značajni kofaktori za njihovu punu aktivnost, kao što su bakar, cink, mangan i selen.

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da dijabetični kunići koji su dobili pojedinačnu dozu metformina, kao i kombinacije metformina sa različitim dozama cinka imaju značajno veće vrednosti TAS u odnosu na vrednosti zabeležene pre primene ispitivanih supstanci. Ovi efekti su izostali kada je u pitanju primena glibenklamida pojedinačno i u kombinaciji sa različitim dozama cinka. Pavlović sa sar. [21] takođe ukazuje da pojedinačna primena metformina ostvaruje značajne efekte u smislu poboljšanja poremećene ravnoteže između pojačane lipidne peroksidacije (smanjujući nivo MDA u plazmi i eritrocitima) i smanjene antioksidativne aktivnosti (povećavajući aktivnost katalaze i nivo glutationa u eritrocitima). Iako u literaturi postoje podaci o antioksidativnoj aktivnosti glibenklamida, mi nismo dobili

Tabela 1. Međusobna povezanost glikoregulacije i lipidnog statusa sa antioksidativnim sistemom kod zdravih i dijabetičnih kunića

Ispitivane varijable	E-SOD (r)		TAS (r)	
	Zdravi kunići	Dijabetični kunići	Zdravi kunići	Dijabetični kunići
Glukoza	0.06	-0.53***	0.01	-0.07
Holesterol	0.37	-0.09	-0.36	0.48***
Trigliceridi	0.32	-0.12	0.01	0.44***
LDL-holesterol	0.25	0.21	-0.22	-0.13
HDL-holesterol	0.37	-0.05	0.11	0.12
VLDL	0.32	-0.12	0.01	0.44***
Holesterol/HDL	0.08	-0.12	-0.38	0.44***
LDL/HDL	-0.07	0.24	-0.33	-0.26
Non HDL	0.17	-0.09	-0.14	0.49***
Trigliceridi/HDL	0.28	-0.12	-0.03	0.44***

*** K:D - $p < 0.001$

slične rezultate. Pretpostavljamo da je razlog tome što su u našem slučaju ispitivani samo efekti jednokratne primene glibenklamida.

Kada je u pitanju superoksid dismutaza, danas je poznato da je to metaloenzim koji katalizuje reakciju dismutacije superoksidnih radikala do vodonik peroksida i molekularnog kiseonika, uz promenu redoks statusa metalnog jona (bakra ili mangana) u aktivnom centru. Postoje tri izoenziemske forme ovog enzima: bakar, cink-zavisna SOD (Cu,Zn-SOD ili SOD1), mangan-zavisna SOD (Mn-SOD ili SOD2) i ekstracelularna SOD (EC-SOD ili SOD3) ali u sistemu zaštite organizma od dejstva ksenobiotika, najveću ulogu ima Cu,Zn-SOD. S obzirom da je aktivnost ekstracelularne SOD u značajnoj korelaciji sa koncentracijom cinka u serumu, pretpostavlja se da bi upravo njena aktivnost mogla da bude funkcionalni indikator nutritivnog statusa cinka kod ljudi [22].

Kada je u pitanju enzimski aktivnost superoksid dismutase (SOD), rezultati našeg istraživanja su pokazali značajno smanjenje njene aktivnosti kod dijabetičnih u poređenju sa zdravim kunićima ($p < 0.001$). Dosadašnji literaturni podaci ukazuju na nepromenjenu [1] ili sniženu [23] aktivnosti SOD kod dijabetičnih životinja i bolesnika.

Dijabetični kunići koji su dobili kombinaciju metformina i cinka u dozi od 18,4 mg (što prema Clarc-ovoj formuli odgovara dozi od 50 mg za čoveka) ispoljili su značajne efekte u smislu povećanja aktivnosti SOD u odnosu na stanje zabeleženo pre aplikacije ispitivanih supstanci ($p < 0,05$). Ista situacija je zabeležena i kada su u pitanju dijabetični kunići koji su dobili kombinaciju glibenklamida i cinka u dozi od 18.4 mg. Ovo ukazuje na značajni antioksidativni potencijal cinka, pri primeni viših doza.

Međutim, iako je poznata udruženost deficita cinka sa smanjenom aktivnošću SOD i većom osetljivošću na oksidativni stres zbog povećane produkcije reaktivnih vrsta, interesantna su otkrića koja ukazuju da i visoke doze cinka mogu da smanje aktivnost Cu,Zn-SOD zbog ograničavanja biorasploživosti bakra [24].

Kada je u pitanju povezanost antioksidativnog sistema sa glikoregulacijom i lipidnim statusom, u našoj studiji dobijene vrednosti TAS kod dijabetičnih i zdravih kunića nisu statistički značajno korelisale sa glikemijom. Ovo se može tumačiti vremenski uslovljenim promenama

pojedinačnih konstituenasa ukupnog antioksidantnog statusa, što se opisuje u literaturi [25, 26]. Međutim, zabeležena je negativna i značajna korelacija između aktivnosti SOD i glikemije, što se verovatno dovodi u vezu sa negativnim uticajem hiperglikemije i glikozilacije proteina na katalitičku aktivnost enzima SOD.

Pozitivna korelacija između TAS i markera ateroskleroze, mogla bi ukazati na moguću povezanost između viših koncentracija lipida, koje dovode do ubrzane lipidne peroksidacije i potencijalno većeg smanjenja organskih hidroperoksida kao posledica povećanog nivoa TAS.

ZAKLJUČAK

Rezultati našeg istraživanja su pokazali na prednost viših doza cinka u smislu značajnog povećanja aktivnosti superoksid dismutaze (SOD) kod dijabetičnih kunića. Metformin i glibenklamid nisu ispoljili slične efekte, na šta ukazuje njihova pojedinačna jednokratna primena.

Nasuprot tome, kada je u pitanju uticaj ispitivanih lekova na ne-enzimski deo antioksidativnog sistema, može se uočiti da metformin ostvaruje značajne efekte u smislu povećanja totalnog antioksidantnog statusa kod dijabetičnih kunića.

Koncentracija glukoze negativno korelira sa aktivnošću enzima superoksid dismutase, dok markeri ateroskleroze pozitivno i značajno koreliraju sa totalnim antioksidantnim statusom. Promenjene vrednosti ispitivanih parametara i raznovrsnost korelacija ukazuju na značajno izmenjenu antioksidativnu zaštitu kod dijabetičnih kunića.

LITERATURA

1. Kostić N, Čaparević Z, Ilić S. Antioksidantni status bolesnika sa dijabetesom tip 2 u odnosu na mikrovaskularne komplikacije. *Srpski Arhiv za celokupno lekarstvo*. 2007; 135(3-4):143-6.
2. Đorđević G, Đurić S, Apostolski S, Đorđević V, Živković M. Totalni antioksidativni kapacitet plazme kod bolesnika sa dijabetesom melitusom tip 2 i distalnom simetričnom polineuropatijom. *Vojnosanitetski preglod*. 2008;65(9):663-9.
3. Pavlović D, Đorđević V, Kostić G. Ćelijska signalna transdukcija - modulacija slobodnim radikalima. *Jugoslav. Med. Biochem*. 2002;21:69-84.
4. Ido Y, Carling D, Ruderman N. Hyperglycemia-induced apoptosis in human umbilical vein endothelial cells: inhibition by the AMP-activated protein kinase activation. *Diabetes* 2002;51:159-67.
5. Chukwunonso Obi B, Chinwuba Okoye T, Okpashi VE, Nonye Igwe C, Olisah Alumanah E. Comparative Study of the Antioxidant Effects of Metformin, Glibenclamide, and Repaglinide in Alloxan-Induced Diabetic Rats. *J Diabetes Res*. 2016;2016:1635361.
6. Quaterman J, Mills CF, Humphries WR. The reduced secretion of, and sensitivity to insulin in zinc-deficient rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 1966;25(3):354-8.
7. Kinlaw WB, Levine AS, Morley JE. Abnormal zinc metabolism in type II diabetes mellitus. *Am J Med*. 1983;75:273-7.
8. Cunningham JJ, Fu A, Mearkle PL, Brown RG. Hyperzincuria in individuals with insulin-dependent diabetes mellitus: concurrent zinc status and the effect of high-dose zinc supplementation. *Metabolism*. 1994;43:1558-62.

9. Đukić MM, Oksidativni stres, slobodni radikali, prooksidansi, antioksidansi. Mono i Manjana, Beograd, 2008.
10. Foster M, Samman S. Zinc and redox signaling: perturbations associated with cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Anti-oxid Redox Signal.* 2010;13:1549-73.
11. Maret W, Sandstead HH. Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. *J Trace Elem Med Biol.* 2006;20:3-18.
12. Peretz A, Papadopoulos T, Willems D. Zinc supplementation increases bone alkaline phosphatase in healthy men. *J Trace Elem Med Biol.* 2001;15:175-8.
13. Al-Marouf RA, Al-Sharbatti SS. Serum zinc levels in diabetic patients and effect of zinc supplementation on glycemic control of type 2 diabetics. *Saudi Med J.* 2006;27:344-50.
14. Parham M, Amini M, Aminorroaya A, Heidarian E. Effect of zinc supplementation on microalbuminuria in patients with type 2 diabetes: a double blind, randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *Rev Diabet Stud.* 2008;5:102-9.
15. Shukla R, Anand K, Prabhu KM, Murthy PS. Hypolipidemic effect of water extract of *Ficus bengalensis* in alloxan induced diabetes mellitus in rabbits. *Ind. J. Clin. Biochem.* 1995;10(2):122-4.
16. Babu BV, Moorti R, Pugazhenth S, Prabhu KM, Murthy PS. Alloxan recovered rabbits as animal model for screening for hypoglycemic activity of compounds. *Indian Journal of Biochemistry & Biophysics.* 1988;25(6):714-718.
17. Goldstein S, Michel C, Boors A, Saran M, Czapsky G. A critical reevaluation of some assay methods for superoxide dismutase activity. *Free Radical Biol. Med.* 1988;4:295-303.
18. Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ, Gopinathan V, Milner A. *Clinical Science.* 1993;84:407-412.
19. Greilling H, Gressner AM. *Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie*, 3rd ed. Stuttgart/New York: Schattauer, 1995.
20. Opara EC, Abdel-Rahman E, Soliman S, Kamel W., Souka S, Lowe JE. Depletion of total antioxidant capacity in type 2 diabetes. *Metabolism.* 1999;48(11):1414-7.
21. Pavlovic D, Kocic R, Kocic G, Jevtovic T, Radenkovic S, Mikic D., Stojanovic M., Djordjevic PB. Effect of four-week metformin treatment on plasma and erythrocyte antioxidative defense enzymes in newly diagnosed obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2000;2:251-6.
22. Paik HY, Joung H, Lee JY, Lee HK, King JC, Keen CL. Serum Extracellular Superoxide Dismutase Activity as an Indicator of Zinc Status in Humans *Biological Trace Element Research.* 1999; 69:45-57.
23. Duzguner V, Kaya S. Effect of zinc on the lipid peroxidation and the antioxidant defense system of the alloxan-induced diabetic rabbit. *Free radical Biology and Medicine.* 2007;42:1481-6.
24. Cousins RJ. Absorption, transport, and hepatic metabolism of copper and zinc: special reference to metallothionein and ceruloplasmin. *Physiol Rev.* 1985;65:238-309.
25. Sasari M, Nyakas C. Time dependent changes in oxidative metabolism during chronic diabetes in rats. *Acta Biologica Szegedien-sis.* 2003;47:153-8.
26. Majithiya JB, Balaraman R. Time-dependent changes in antioxidant enzymes and vascular reactivity of aorta in streptozotocin-induced diabetic rats treated with curcumin. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2005;46(5):697-705.

ENGLISH

EFFECTS OF DIFFERENT DOSES OF ZINC GLUCONATE ON ANTIOXIDATIVE ACTIVITY OF METFORMIN AND GLIBENCLAMIDE ON EXPERIMENTALLY INDUCED DIABETES IN RABBITS

Zorica Stanojević-Ristić 1, Julijana Rašić 1, Snežana Stević 1, Dragana Valjarević 2, Momčilo Stanić 3
 1 University of Pristina, Faculty of Medicine, Institute of Pharmacology and Toxicology Kosovska Mitrovica, Serbia
 2 University of Pristina, Faculty of Sciences, Department of Mathematics Kosovska Mitrovica, Serbia
 3 Clinical-hospital center, Biochemical-Clinical Laboratory Kosovska Mitrovica, Serbia

SUMMARY

It is well known that there is a relationship between the zinc and diabetes, and its antioxidant potential. Based on that, the aim of this paper is to investigate the effects of different doses of zinc (9,2 and 18,4 mg / day) in combination with metformin and glibenclamide, to the total antioxidant status (TAS) and the activity of the enzyme superoxide dismutase (SOD) in experimentally-induced diabetic rabbits. The study was conducted on 24 New Zealand rabbits of both sexes, body weight 2,5 to 3,2 kg. In rabbits, experimental diabetes was induced i.v. injection of alloxan (80 mg / kg body weight). Three weeks after causing diabetes, the animals were divided into two groups: first group was treated oral with metformin, an appropriate dose (120 mg / kg body weight), while the second group of rabbits was treated with a suitable dose of glibenclamide (0,6 mg / kg BW). After the washout period (10 t1/2), the rabbits were treated with metformin and a first dose of zinc (9,2 mg) combination, i.e. glibenclamide and zinc (9,2 mg). After another washout period (10 t1/2) the rabbits were treated with metformin and a second dose of zinc (18,4 mg) combination, i.e. of

glibenclamide and zinc (18,4 mg). Blood samples were taken in a specified time interval. The TAS value was significantly increased after administration of metformin, single and in combination with zinc, in doses of 9,2 and 18,4 mg, with respect to the value recorded before their application ($p < 0.05$). Also, it is noted a significantly increased SOD activity after administration of metformin (i.e., glibenclamide), and zinc in combination, in a dose of 18,4 mg ($p < 0.05$). This indicates that zinc and metformin have a significant positive effects on the parameters of antioxidative status, but with glibenclamide this effect did not occur.

Keywords: zinc gluconate, metformin, glibenclamide, antioxidative status, rabbits

OBOLEVANJE OD NEMELANOMSKOG RAKA KOŽE

AUTORI

Antonijević Aleksandar 1, Rančić Nataša 2,3, Tiodorović Branislav 2, Jasmina Stevanović 4, Krivokapić Marijana 1, Antonijević Ana 1

1Zavod za javno zdravlje Kosovska Mitrovica

2Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet Niš

3Institut za javno zdravlje Niš

4Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet, Kosovska Mitrovica

SAŽETAK

Uvod. Nemelanomski rak kože je najčešći rak u populaciji bele rase širom sveta a broj novoobolelih kontinuirano raste poslednjih nekoliko decenija u svetu. Cilj rada bio je da utvrdi trend incidencije nemelanomskog raka kože u srpskom i nealbanskom stanovništvu na teritoriji Autonomne Pokrajine Kosovo i Metohija, u periodu 2004-2013. Metod rada. Primenjena je deskriptivna studija. Podaci o incidenciji nemelanomskog raka kože dobijeni su iz prijave malignih bolesti, izveštaja bolničkih i vanbolničkih zdravstvenih ustanova, izveštaja patohistoloških laboratorija i sopstvenih istraživanja. Podaci o stanovništvu dobijeni su od međunarodnih organizacija. Izračunavane su nestandardizovane stope incidencije na 100 000 stanovnika. Izračunavan je linearni trend. Rezultati. U periodu 2004-2013. na teritoriji AP KiM u srpskom i nealbanskom stanovništvu, zabeleženo je ukupno 304 novoobolelih od nemelanomskog raka kože i to 173 (56,9%) muškaraca i 131 (43,1%) žena). Prosečna godišnja nestandardizovana stopa incidencije iznosila je 29,08/100 000 stanovnika. Zabeležen je porast broja novoobolelih od nemelanomskog raka kože i kod muškaraca i kod žena. Porast broja novoobolelih bio je statistički značajan samo kod muškaraca ($y=1,242x+10,46$, $R^2=0,427$). Godišnje se broj novoobolelih muškaraca povećavao za 10. Godišnje se broj novoobolelih žena povećavao za 11, ali na osnovu utvrđene vrednosti linearnog trenda zabeleženi porast nije statistički značajan ($y=0,321x+11,33$, $R^2=0,107$). Nemelanomski rak kože je bio prvi uzrok obolevanja stanovništava sa najvećim učešćem u strukturi obolevanja od svih utvrđenih malignih neoplazmi. Bio je prvi uzrok obolevanja muškaraca i drugi uzrok obolevanja žena. Zaključak. Postoji trend porasta incidencije nemelanomski raka u srpskom i nealbanskom stanovništvu AP KiM. Nemelanomski rak kože bio je prvi uzrok obolevanja muškaraca i drugi uzrok obolevanja žena u posmatranom periodu. Potrebno je sprovesti mere primarne prevencije u cilju smanjivanja ekspozicije UVA I UVB zračenju, posebno u ranom uzrastu. Treba primeniti i mere sekundarne prevencije, skrining, u cilju ranog otkrivanja i lečenja.

Ključne reči: nemelanomski rak kože, incidencija, trend

UVOD

Nemelanomski rak kože je najčešći rak u populaciji bele rase širom sveta, a broj novoobolelih kontinuirano raste poslednjih nekoliko decenija (1-3). Nemelanomski rak kože je najčešća maligna neoplazma čiji uticaj na narodno zdravlje nije dovoljno poznat (4).

Za razliku od drugih lokalizacija raka, prava incidencija nemelanomskog raka nije detaljno dokumentovana ni pouzdana, kako u svetu tako ni u Evropi, ni u centralnoj Srbiji (5-8). Jedan od glavnih razloga je podregistracija novoobolelih od nemelanomskog raka kože, a koja prema proceni Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO) iznosi 2 do 3 miliona godišnje (9).

Incidencija za nemelanomski rak kože viša je u evropskim zemljama i belom stanovništvu SAD i Australije (migrantske grupe belog stanovništva). Najviša stopa incidencije zabeležena je u Kvinslendu u Australiji i Arizoni (10,11).

Najnižu incidenciju za nemelanomski rak kože registruju Španija, Grčka, Finska (Ferleu). U Danskoj se 3-4 puta povećao broj novoobolelih od nemelanomskog raka kože, u odnosu na sedamdesete godine dvadesetog veka.. Nemelanomski rak kože je mnogo ređi u stanovništvu Afrike i Azije, najverovatnije kao posledica fotoprotektivnog efekta melanina ili zbog genetske razlike u odnosu na belu rasu (12).

Povećanje incidencije nemelanomskog raka kože može se objasniti povećanom izlaganju faktorima rizika koji dovode do pojave nemelanomskog raka kože, a to su u prvom redu preterano izlaganje ultravioletnim zracima (UV)-UVA i posebno UVB zracima (12).

Duži životni vek, porast populacije starih, promene u načinu oblačenja i načinu provođenja slobodnog vremena i aktivnosti, povećava ekspoziciju UV zracima, povećava i akumulaciju ekspozicije i omogućava početak karcinogeneze. Oštećenje ozonskog omotača koji štiti

KORISPONDENT

ALEKSANDAR ANTONIJEVIĆ

Zavod za javno zdravlje Kosovska Mitrovica

✉ antonijevicsasa83@gmail.com

površinu zemlje od UVB i UVC zračenja takođe povećava rizik od pojave nemelanomskog raka kože (12,13).

CILJ RADA

Rad je imao za cilj da utvrdi trend incidencije nemelanomskog raka kože u srpskom i nealbanskom stanovništvu na teritoriji Autonomne Pokrajine Kosovo i Metohija u periodu 2004-2013. godina.

MATERIJAL I METODE

Primenjena je deskriptivna studija. Studijom je obuhvaćeno srpsko i nealbansko stanovništvo na teritoriji Autonomne Pokrajine Kosovo i Metohija (AP KiM). Retrospektivno su analizirani podaci o obolelima za period posmatranja bio je 2004-2013.

Izvori informacija o obolelima nemelanomskog raka kože bili su: podaci iz protokola bolničkih i vanbolničkih zdravstvenih ustanova, patohistoloških laboratorija, prijava smrti, fondova zdravstvenog osiguranja i ciljanih istraživanja. Iz prijave maligne bolesti dobijeni su osnovni demografski, podaci o primarnoj lokalizaciji, patohistološkom nalazu, širenju neoplazme.

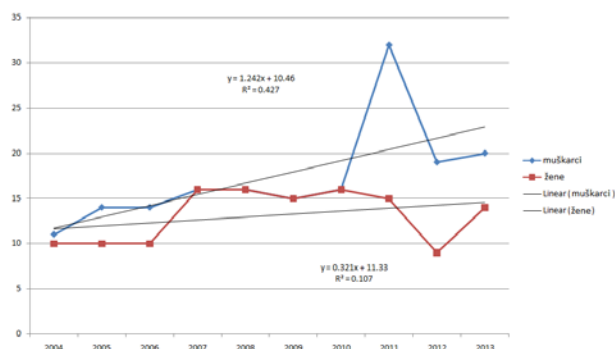
Na prostoru KiM posle 1999. godine nije vršen popis stanovništva od strane Republike Srbije, tako da su podaci o procenjenom broju stanovništva na teritoriji AP KiM dobijeni od Međunarodnog i Pokrajinskog Crvenog Krsta, UNMIK administracije, Ministarstva za KiM i Koordinacionog centra (podaci o broju stanovnika za izradu socijalnih karti) i od Republičkog fonda zdravstvenog osiguranja (RFZO) i od Zavoda za javno zdravlje Kosovska Mitrovica (ZZJZ).

Podaci o malignim tumorima kože šifrirani su prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti-deseta revizija, knjiga 1 (šifre C00-C96), (14). Svi dobijeni podaci su uneti u bazu posebno kreiranu za ovo istraživanje. Za upisivanje, rangiranje, grupisanje, tabelarno i grafičko prikazivanje podataka, korišćen je Excel program iz Microsoft Office 2007. programskog paketa. Kretanje opštih i specifičnih stopa incidencije tokom posmatarnog perioda prikazano je linearnim trendovima. Linija trenda određena je pomoću jednačine $y = a + bx$. Rezultati statističke analize prikazani su grafički.

REZULTATI

U periodu 2004-2013. na teritoriji AP KiM u srpskom i nealbanskom stanovništvu, zabeleženo je ukupno 304 novoobolelih od nemelanomskog raka kože i to 173(56,9%) muškaraca i 131(43,1%) žena). Prosečna godišnja nestandardizovana stopa incidencije iznosila je 29,08/100 000 stanovnika.

Na grafikonu 1. prikazan je trend incidencije nemelanomskog raka kože.



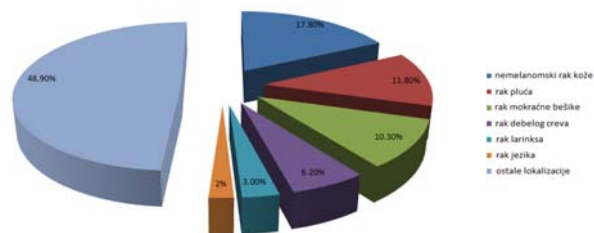
Grafikon 1. Trend incidencije nemelanomskog raka kože, po polu, na teritoriji AP KiM, 2004-2013. godine

Zabeležen je porast broja novoobolelih od nemelanomskog raka kože i kod muškaraca i kod žena. Porast broja novoobolelih bio je statistički značajan samo kod muškaraca ($y=1,242x+10,46$, $R^2=0,427$). Godišnje se broj novoobolelih muškaraca povećavao za 10.

Godišnje se broj novoobolelih žena povećavao za 11, ali na osnovu utvrđene vrednosti linearnog trenda zabeleženi porast nije statistički značajan ($y=0,321x+11,33$, $R^2=0,107$).

Nemelanomski rak kože je bio prvi uzrok obolevanja stanovništava sa najvećim učešćem u strukturi obolevanja od svih utvrđenih malignih neoplazmi.

Vodeće lokalizacije malignih neoplazmi prikazane su na grafikonu 2.



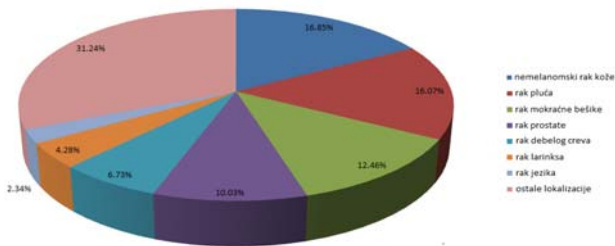
Grafikon 2. Vodeće lokalizacije malignih neoplazmi kao uzrok obolevanja stanovništva na teritoriji AP KiM u periodu 2004-2013. godine.

U posmatranom desetogodišnjem periodu, u srpskom i nealbanskom stanovništvu na teritoriji AP KiM, nemelanomski rak kože bio je prvi uzrok obolevanja, sa učešćem od 17,80% u odnosu na ukupan broj novoobolelih od malignih neoplazmi.

Nemelanomski rak kože bio je prvi uzrok obolevanja muškaraca i drugi uzrok obolevanja žena (grafikoni 3 i 4).

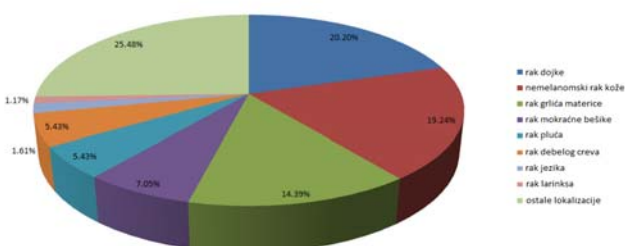
Na grafikonu 3 prikazane su vodeće lokalizacije malignih neoplazmi kod muškaraca u posmatranom periodu.

Nemelanomski rak kože je bio vodeći uzrok obolevanja u muškoj populaciji sa 16,85% u odnosu na ostale zabeležene maligne neoplazme.



Grafikon 3. Vodeće lokalizacije najčešćih malignih neoplazmi u muškoj populaciji na teritoriji AP KiM (srpsko i nealbansko stanovništvo), 2004-2013.

Kod žena nemelanomski rak kože u strukturi obolevanja od malignih neoplazmi učestvovao je sa 19,24% (grafikon 4).



Grafikon 4. Vodeće lokalizacije malignih neoplazmi kao uzrok obolevanja žena na teritoriji AP KiM (srpsko i nealbansko stanovništvo), 2004-2013.

Na prvom mestu po učestalosti u odnosu na sve maligne neoplazme utvrđene u muškoj populaciji, bio je nemelanomski rak kože sa 16,85%,

DISKUSIJA

Prema prikazanim podacima, nemelanomski rak kože bio je prvi uzrok obolevanja srpskog i nealbanskog stanovništva od malignih neoplazmi u periodu 2004-2013. Godine. Učešće nemelanomskog raka kože iznosilo je 17,80% u odnosu na ukupan broj novoobolelih od malignih neoplazmi. To je nešto više nego u centralnoj Srbiji, u kojoj je nemelanomski rak kože činio je 11% od ukupnog broja novoobolelih u periodu 1999-2013. godine (19).

U Velikoj Britaniji nemelanomski rak kože čini 20% od ukupnog broja registrovanih novoobolelih od malignih neoplazmi (8), a u SAD nemelanomski rak učestvuje sa jednom trećinom u ukupnom broju novoobolelih od raka (17). Nemelanomski rak čini 85% svih tipova raka kože (2) a u centralnoj Srbiji 87,8% (19).

Prema prikazanim podacima, u periodu 2004-2013. Godina nemelanomski rak kože bio je prvi uzrok obolevanja muškaraca i drugi uzrok obolevanja žena. Ovi podaci se slažu sa podacima u dostupnoj medicinskoj litera-

turi. Prema podacima populacionog registra za rak grada Beograda, nemelanomski rak kože je na drugom mestu kao uzrok obolevanja kako muškaraca tako i žena na teritoriji Beograda (16).

Porast incidencije utvrđen je u mnogim delovima SAD (11), istočne Kanade (13), Novog Meksika, Škotske (10,8). U Nemačkoj (2), Iranu (17), Indiji (3), Hong Kongu (4). U stanovništvu grada Beograda (12).

U Nemačkoj je došlo do porasta broja novoobolelih posle skrininga (8). Uzrok nemelanomskog raka kože je multifaktorijalan i složen. Postoji interakcija između domaćina i faktora okoline koji dooinose nastanku i progresiji bolesti. Faktori domaćina su starije životno doba, muški pol, oštećenje kože u detinjstvu, crvenokosi, plavi, osobe svetle kože, plavih ili svetlih očiju, bela rasa (4). Osnovni i najvažniji faktor je izlaganje ultravioletnoj svetlosti koja izaziva mutacije DNA u epidermalnim ćelijama, i imunosupresiju, dovodeći do neuobičajenog rasta ćelija i pojave tumora (4,20).

U SAD broj novoobolelih od nemelanomskog raka kože naglo raste posle 50. godine (11), kao i u centralnoj Srbiji (19). U populaciji grada Beograda nagli porast obolevanja zabeležen je posle 60. godine (12). Potrebne su decenije da se nemelanomski rak kože ispolji klinički (18-21). Retko se javlja u dečijem dobu i kod mlađih od 20 godina, zato je ovaj period izuzetno važan za preduzimanje preventivnih aktivnosti i smanjivanj obolevanja u odrasloj dobi (21).

U centralnoj Srbiji u periodu 1999-2013. registrovano je obolevanje od nemelanomskog raka kože u svim dobnim grupama od 0 pa preko 70 godina. Naglo povećanje obolevanja registrovano je kod starijih od 50 godina a više od polovine novoobolelih imalo je više od 70 godina (19).

Veliki broj novoobolelih na teritoriji KiM može se objasniti velikim brojem osoba koje se bave poslovima na otvorenom (terenski radnici), povećano izlaganje suncu stanovništva i aktivnosti na otvorenom-rekreacija, sport, šetnja, rad u bašti, sunčanje, bez korišćenje zaštite od sunca.

ZAKLJUČAK

Postoji trend porasta incidencije nemelanomskog raka u srpskom i nealbanskom stanovništvu AP KiM. Nemelanomski rak kože bio je prvi uzrok obolevanja muškaraca i drugi uzrok obolevanja žena u posmatranom periodu. Potrebno je sprovesti mere primarne prevencije u cilju smanjivanja ekspozicije UVA i UVB zračenju, posebno u ranom uzrastu. Treba primeniti i mere sekundarne prevencije, skrining, u cilju ranog otkrivanja i lečenja.

LITERATURA

- Boyl P., Dore-F.J., Ringborg U. Cancer of the skin: a forgotten problem in Europe. Annals of Oncology, 2004; 15(1): 5-6.
- Leiter U, Eigentler T, Garbe C. Epidemiology of skin cancer. Adv Exp Med Biol 2014; 810:120-140.

3. Lomas A., Leonardi-Bee J., Bath-Hextalle F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2012; 166(5):1069-1080.
4. Cheng Y.S., A Five Year Retrospective Study of Nonmelanoma Skin Cancer in Social Hygiene Service. Social Hygiene Service, Department of Health, Hong Kong, 1998.
5. Lamberg Lei Anna. The use of new and existing data sources in non-melanoma skin cancer research. PhD dissertation. Department of Dermatology and Department of Epidemiology, Aarhus University Hospital, Denmark 2011.
6. The Economic Burden of Skin Cancer in Canada: Current and Projected 2010
7. Incidencija i mortalitet od raka u Republici Srbiji. Institut za zdravlje Republike Srbije Dr.Milan Jovanović "Batut", Beograd 2013.
8. Non melanoma skin cancer in England,Scotland, Northern Ireland and Ireland.June 2013. National Cancer Intelligence Network. Public Health England. www.ncin.org.uk/databriefings, 2013.
9. World Health Organization (2011) Skin Cancers. How common is skin cancer? Available from URL <http://www.who.int/uv/faq/skincancer/en/index1.html>. Accessed 25 June 2013WHO,2011
10. Eisemann N. , Waldmann A. , Geller C.A., Weinstock A.M., Volkmer B., Greinert R., Breitbart W.E., Katalinic A. Non-Melanoma Skin Cancer Incidence and Impact of Skin Cancer Screening on Incidence. *Journal of Investigative Dermatology*, 2014;134: 43-50.
11. Rogers HW, Weinstock MA, Harris AR, Hinckley MR, Feldman SR, Fleischer AB, et al. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006. *Arch Dermatol.* 2010;146(3):283-7.
12. Videnović G., Miljuš D., Ilić D., Krsić D., Živković S. Nonmelanoma Skin Cancer in the Population of the City of Belgrade in the Period 1999-2011.*Srp Arh Celok Lek.* 2015;143(5-6):290-295.
13. Jung G, Metelitsa AI, Dover DC, Salopek TG. Trends in incidence of non melanoma skin cancers in Alberta, Canada, 1988-2007.
14. World Health Organization. Melanoma and other malignant neoplasms of skin (C43-C44); ICD-10. Geneva:World Health Organization; 2010
15. Institute of Public Health "Dr Milan Jovanović-Batut". Cancer incidence and mortality in central Serbia 2002. Report No. 1, Belgrade 2002
16. Ristic J. Pavlović N, Miltenović S, Rosić N, Vujetić M. Population-based cancer registry at the Institute of Public Health of Belgrade 2016. Book of abstracts, 50th Days of Preventive Medicine Niš; 27-30.9.2016 Niš
17. Ferlay J. , Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J., Rosso S., Coebergh W.W.J., H. Comber H., Formana D., Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer*, 2013; 49: 1374-1403.
18. Koh HK, Geller AC, Miller DR, Grossbart TA, Lew RA. Prevention and early detection strategies for melanoma and skin cancer: Current status. *Arch Dermatol* 1996; 132(4):436-442.
19. Institute of Public Health "Dr Milan Jovanović-Batut". Cancer incidence and mortality in central Serbia 2013. Report No. 15, Belgrade 2015.
20. Fabbrocini G., Triassi M., Mauriello MC. , Torre G., Annunziata MA. , De Vita V. , Pastore F. , D'Arco V., Monfrecola G. Epidemiology of Skin Cancer: Role of Some Environmental Factors. *Cancers* 2010; 2: 1980-1989. doi:10.3390/cancers2041980
21. Corona R. Epidemiology of a non melanoma skin cancer: a review. *Ann 1st Super Sanità*, 1996; 32(1);37-42.

ENGLISH

MORBIDITY OF NON-MELANOMA SKIN CANCER

Antonijević Aleksandar¹, Rančić Nataša^{2,3}, Todorović Branislav², Jasmina Stevanović⁴, Krivokapić Marijana¹, Antonijević Ana¹

¹ Center for Public Health Kosovska Mitrovica

² University of Niš, Faculty of Medicine Niš

³ Institute for Public Health

⁴ University of Pristina, Faculty of Medicine, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Introduction. The incidence of both non-melanoma (NMSC) has been increasing over the past decades worldwide. The objective of the paper was to determine incidence trend of NMSC in the Serbian population on the territory of Kosovo and Metohija in the period 2004-2013. **Method.** Descriptive epidemiological study was done. Data about incidence for NMSC were obtained from the record. Data about population originated from International Red Cross and UMNİK. Crude incidence rates were calculated per 100 000 inhabitants. Trend lines were estimated using linear regression. **Results.** During a 10-year period a total number of new NMSC cases was 304 (173(56,9%) in men and 131(43,1%) in women). Average crude annual incidence rate was 29,08/100 000. A significantly increasing incidence trend for NMSC in men ($y=0,617x+24,29$, $R^2=0,500$) was determined. **Conclusion.** Our findings showed significantly increasing incidence trend of NMSC. Presented findings support the important role of primary prevention and early detection of NMSC in the earliest age. Screening of skin cancers may improve treatment and prognosis by earlier diagnosis.

Key words: non-melanoma skin cancer, trend, incidence

PROBLEMI KOJI PRATE TERAPIJU HRONIČNE HIPERURIKEMIJE U REPUBLICI SRBIJI

AUTORI

Miloš N Milosavljević 1, Milica N Milosavljević 2

1 Fakultet Medicinskih Nauka, Univerzitet u Kragujevcu

2 Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini

SAŽETAK

Giht predstavlja direktnu posledicu hronične hiperurikemije, čija prevalenca prati sedentarni način života i neadekvatnu ishranu u kojoj dominira hrana bogata purinima i bezalkoholna i alkoholna pića sa zasladjivačima. S obzirom da je giht povezan sa drugim ozbiljnim komorbiditetima od presudnog je značaja da terapija ove bolesti bude adekvatna. Rezultati mnogobrojnih istraživanja ukazuju da je terapija gihta širom sveta insuficijentna kod većine pacijenata. Nesumnjivo je da takva ocena važi i za terapiju gihta u Republici Srbiji, a razlozi za takvu ocenu su brojni. Najvažniji razlog je vezan za izbor lekova, budući da su u Srbiji dostupni samo inhibitori ksantin-oksidaze, koji smanjuju stvaranje mokraćne kiseline, dok lekovi koji povećavaju izlučivanje mokraćne kiseline- urikozurici, nisu registrovani. Pored urikozurika, u Srbiji nije registrovan ni kolhicin, lek koji ima veoma važnu ulogu u prevenciji ispoljavanja neželjenih dejstava antihiperurikemijskih lekova u prvih nekoliko nedelja terapije. Ključne reči: giht, alopurinol, febuksostat, lesinurad.

UVOD

Giht predstavlja najzastupljeniji oblik inflamatornog artritisa [1] i definiše se kao hronična bolest muskuloskeletnog sistema koja nastaje kao posledica taloženja kristala natrijum urata usled prekomernog povećanja koncentracije mokraćne kiseline u serumu [2]. Osnovni patofiziološki mehanizam nastajanja gihta vezuje se za postojanje hronične hiperurikemije u serumu [3]. U stanju hiperurikemije dolazi do taloženja kristala natrijum urata u zglobovima. Granulociti fagocitiraju kristale natrijum urata, a zatim oslobadaju lizozomne enzime i lipide, koji privlače druge granulocite, te na taj način nastaje inflamacija. Osim u zglobovima, kristali natrijum urata se mogu taložiti i u potkožnom tkivu i tamo izazvati inflamaciju, što se klinički vidi kao stvaranje čvorovata [4]. Hiperurikemija može biti primarna i sekundarna. Primarna hiperurikemija u preko 90% slučajeva nastaje kao posledica nedovoljne ekskrecije mokraćne kiseline, dok je hiperurikemija koja nastaje kao posledica prekomernog stvaranja mokraćne kiseline u organizmu izuzetno retka [5]. Hiperurikemija predstavlja neophodan ali ne i dovoljan faktor rizika za nastanak gihta [6] i njena prevalenca je u porastu, naročito medju starijom populacijom [7]. Permanentno povećanje prevalencije hiperurikemije prati evidentan porast prevalencije gojaznosti medju opštom populacijom, a naročito veliki faktor rizika predstavlja hrana bogata purinima te konzumiranje alkoholnih i gaziranih bezalkoholnih pića

[8-10]. Pored gihta, postoje jasni dokazi da hiperurikemija predstavlja značajan faktor rizika za nastanak brojnih drugih oboljenja, u prvom redu kardiovaskularnih bolesti, renalnih oboljenja, dijabetes melitusa [1] i osteoporoze [11]. Hiperurikemija se dijagnostikuje kada je nivo serumskih urata veći od 7 mg/dl kod muškaraca, odnosno 6 mg/dl kod žena [12]. Ipak, kada govorimo o tretmanu pacijenata sa hroničnom hiperurikemijom, najnovije preporuke su takve da ciljna vrednost serumskih urata treba da bude ispod 6mg/dl (0,36 mmol/l), a za pacijente sa težim formama gihta kod kojih je došlo do formiranja tofa i ispod 5mg/dl (0,30 mmol/l) [13-15].

TERAPIJA GIHTA

Terapija hronične hiperurikemije i gihta predstavlja kombinaciju dijetetskog režima ishrane i farmakoterapije. Prvi korak u regulisanju hiperurikemije je promena životnih navika i pridržavanje dijetetskog režima. Jedan od najvažnijih koraka u terapiji hronične hiperurikemije je regulisanje telesne mase, naročito kod gojaznih pacijenata [16]. Važno je iz ishrane izbaciti namirnice bogate purinima, a to su u prvom redu crveno meso, iznutrice i morski plodovi [17-18]. Ishranu treba obogatiti obaveznim konzumiranjem voća i povrća. Strogo se zabranjuje konzumiranje sokova bogatih fruktozom, a konzumiranje alkoholnih pića treba svesti na minimum: četiri jedinice za muškarce odnosno tri jedinice za žene [17].

Ipak, adekvatan higijensko-dijetetski režim u najvećem broju slučajeva nije dovoljan za adekvatnu kontrolu koncentracije serumskih urata, pa je neophodno uvođenje farmakoterapije [19-20]. Farmakoterapija je indicirana kod pacijenata koji imaju jedan ili više tofusa, najmanje dva napada artritisa godišnje, hroničnu bubrežnu insuficijenciju i/ili urolitijazu [21]. Postoje dve grupe lekova koje različitim mehanizmima delovanja dovode do smanjenja koncentracije mokraćne kiseline u serumu. Prvu grupu čine lekovi koji deluju tako što inhibiraju sintezu mokraćne kiseline kroz kompetitivnu blokadu enzima ksantin-oksidade, koji vrši konverziju ksantina u mokraćnu kiselinu [4]. Najznačajniji predstavnici ove grupe lekova su alopurinol, koji je dugo godina bio zlatni standard u terapiji hronične hiperurikemije i gihta [22], i lek novijeg datuma - febeksostat [23]. Drugu grupu lekova čine tzv. urikozurici, lekovi koji deluju tako što povećavaju izlučivanje mokraćne kiseline u urinu blokadom transportnog sistema za organske jone, kojim se vrši reapsorpcija mokraćne kiseline [4]. Stariji predstavnici urikozuricnih lekova su probenecid i sulfinpirazon, a od lekova novijeg datuma izdvajaju se peglotikaza [24] i lesinurad [25].

FARMAKOTERAPIJA GIHTA U REPUBLICI SRBIJI

Osnovu terapije hronične hiperurikemije u Republici Srbiji predstavljaju inhibitori enzima ksantin-oksidade - alopurinol i febeksostat [21]. Alopurinol je registrovan pod zaštićenim nazivom ALOPURINOL i nalazi se na Listi lekova koji se propisuju i izdaju na obrascu lekarskog recepta (Lista A) [26], dok je febeksostat registrovan pod zaštićenim nazivom ADENURIC®, ali se ne nalazi na listi lekova koju pokriva Republički fond za zdravstveno osiguranje. Kada su u pitanju lekovi iz grupe urikozurika, treba napomenuti da u Republici Srbiji nije registrovan nijedan lek iz ove grupe, a Nacionalni vodič za dijagnostikovanje i terapiju gihta izdvaja losartan kao lek sa značajnim urikozuricnim efektom [21].

ALOPURINOL

Alopurinol je inhibitor ksantin-oksidade koji se koristi za smanjenje stvaranja urata i mokraćne kiseline u stanjima u kojima već postoje depoziti urata i mokraćne kiseline (giht, nefrolitijaza) ili postoji rizik od stvaranja ovih depozita (primena citostatske terapije). U Republici Srbiji je dostupan u obliku tableta od 100 mg, a uobičajeni režim doziranja podrazumeva primenu alopurinola u dnevnoj dozi od 300 mg [27]. Kod pacijenata sa težim formama gihta može se primeniti u većim dozama [28], a maksimalna dnevna doza alopurinola iznosi 900 mg [27]. Doziranje alopurinola treba da bude prilagodjeno intenzitetu bubrežne funkcije pacijenta. Dobro se apsorbuje iz digestivnog trakta, ne vezuje se za proteine plazme i metaboliše se do aktivnog metabolita oksipurinola [4]. Najznačajnija neželjena dejstva alopurinola su dermatitis koji može progredirati do Stiven-Džonsonovog sindroma [29], mučnina, povraćanje, a retko i oštećenje jetre i kostne srži [4]. Takođe, pošto primena alopurinola na početku može privremeno da poveća koncentraciju mokraćne kiseline u plazmi (zbog mobilizacije mokraćne kiseline iz tofa), mora se pacijentu davati dosta tečnosti (kako bi se povećalo mokrenje) i natrijum bikarbonata (kako bi se urin alkalizovao).

Febeksostat takođe svoj antihiperurikemijski efekat ostvaruje kroz blokadu enzima ksantin-oksidade i koristi se kod pacijenata sa hroničnom hiperurikemijom i gihtom, dok je njegova primena kontraindikovana kod pacijenata sa asimptomatskom hiperurikemijom [30]. Ima značajno povoljniji režim doziranja u odnosu na alopurinol, budući da se primenjuje jednom dnevno, u dozi od 40 ili 80 mg [31] u SAD-u, dok je u Evropi praksa da se primenjuje i u dozama od 120 mg dnevno [32]. Najčešća neželjena dejstva febeksostata su mučnina i dijareja [33-34], ali najozbiljnije neželjeno dejstvo febeksostata je svakako hepatotoksičnost, budući da su brojne postmarketinške analize bezbednosti febeksostata ukazale na činjenicu da je produžena primena febeksostata praćena povećanjem nivoa jetrenih transaminaza kod određenog broja pacijenata [35].

POREDNJE ALOPURINOLA I FEBUKSOSTATA

Iako oba leka imaju identičan mehanizam delovanja, postoje značajne razlike kada je u pitanju njihova efikasnost. Kada se primenjuje kao monoterapija, alopurinol je poprilično neefikasan lek, budući da se ciljne vrednosti serumskih urata (≤ 6 mg/dl za pacijente bez tofa, odnosno ≤ 5 mg/dl za pacijente sa tofima) postižu kod svega 20-40% pacijenata, u zavisnosti od visine doze [36]. Pronalaskom febeksostata otpočela su brojna istraživanja koja su poredila efikasnost i bezbednost ova dva leka. Svi rezultati nedvosmisleno ukazuju na činjenicu da je febeksostat značajno efikasniji lek u poređenju sa alopurinolom. Prema nekim istraživanjima, primena febeksostata dovodi do postizanja ciljne koncentracije serumskih urata kod 72% pacijenata, što je značajno više u odnosu na 42% efikasnost alopurinola [37]. Studija [38] je pokazala da postoji statistički značajna razlika u korist uobičajene doze febeksostata (40 mg) u odnosu na uobičajenu dozu alopurinola (300 mg) u procentu pacijenata kod kojih su postignute ciljne vrednosti serumskih urata, dok su autori u studiji [39] došli do zaključka da se još veća efikasnost može postići povećavanjem doze febeksostata na 80 mg dnevno. Febeksostat je od alopurinola značajno efikasniji i kod pacijenata koji pored gihta imaju i druge komorbiditete, kao što su dijabetes melitus [40] ili hronična bubrežna insuficijencija i posledična hemodijaliza [41]. Procenjuje se da je vreme koje je potrebno da bi se dostigle ciljne koncentracije serumskih urata takođe kraće nakon primene febeksostata u odnosu na alopurinol za period od mesec dana [38]. Iako postoje nedvosmisleni dokazi koji govore u prilog značajno efikasnijem antihiperurikemijskom efektu koji se postiže kada se alopurinol zameni febeksostatom, postoje i autori koji ukazuju na potrebu da bude pronađen novi predstavnik inhibitora ksantin-oksidade [42], jer oba postojeća predstavnika imaju poprilično ozbiljna neželjena dejstva, u prvom redu hipersenzitivnost koja prati njihovu primenu kod nemalog broja pacijenata.

Važan aspekt komparacije između alopurinola i febeksostata je vezan za farmakoekonomske evaluacije. Nedvosmisleno je da je febeksostat skuplji lek u odnosu na alopurinol [43]. To naročito važi za pacijente koji žive na teritoriji Republike Srbije, budući da za razliku od alopurinola koji se nalazi na Listi A RFZO-a, febeksostat nije obuhvaćen fondom zdravstvenog osiguranja. Ipak,

kompleksnije farmakoekonomske analize odnoša troškovi-efikasnost su pokazale da je febeksostat značajno isplativiji lek u odnosu na alopurinol. U okviru ovih analiza obuhvaćeni su i troškovi lečenja i hospitalizacije pacijenata sa hroničnom hiperurikemijom kod kojih se zbog nedovoljno efikasne terapije javljaju akutni napadi gihta, pri čemu je jasno pokazano da je febeksostat ekonomski isplativije rešenje u odnosu na alopurinol. Slični farmakoekonomski rezultati su dobijeni i u ekonomski najrazvijenijim zemljama, kao što je SAD [37], i u zemljama sa znatno nižom ekonomskom moći, kao što je Španija [44].

PROBLEMI KOJI PRATE TERAPIJU GIHTA U REPUBLICI SRBIJI

Dominantan problem vezan za terapiju hronične hiperurikemije i gihta u Republici Srbiji odnosi se na nedovoljno široku paletu registrovanih lekova. Praktično, u Srbiji su registrovana samo dva leka za terapiju hiperurikemije i to oba iz grupe inhibitora ksantin-oksidade. Pri tome se na listi lekova koju pokriva Republički fond za zdravstveno osiguranje nalazi samo alopurinol u dozi od 100 mg [26], dok značajno efikasniji febeksostat nije pokriven troškovima fonda. Ukoliko pretpostavimo da većina pacijenata sa hroničnom hiperurikemijom kao terapiju uzima alopurinol, i ako sa druge strane uzmemo u obzir rezultate istraživanja koji su pokazali da monoterapija alopurinolom dovodi do postizanja ciljnih koncentracija serumskih urata kod svega 20-40% pacijenata sa gihtom [36], možemo zaključiti da terapija gihta u Republici Srbiji nije adekvatna. Pored ovog problema, u obzir se moraju uzeti problemi koje su uočili drugi istraživači, a koji takodje prate terapiju gihta kada se primenjuje alopurinol. S obzirom da se giht dominantno javlja kod pacijenata muškog pola, kao i zbog činjenice da među jednim delom pacijenata, ali i zdravstvenih radnika, postoji pogrešno mišljenje da je giht bolest koja se može efikasno korigovati higijensko-dijetetskim režimom, postoje podaci koji ukazuju da je aderenza pacijenata sa gihtom prema farmakoterapiji zabrinjavajuće niska (18-44%) [45-46]. Drugi problem koji ne treba zanemariti kada govorimo o insuficijentnoj antihiperurikemijskoj terapiji vezan je za nedovoljnu edukaciju zdravstvenih radnika. Naime, neka istraživanja su pokazala [47] da zdravstveni radnici podsvesno giht ne doživljavaju kao hroničnu bolest i da na neki način prećutno odobravaju postupke svojih pacijenata koji terapiju uzimaju samo po potrebi, kada dodje do ispoljavanja simptoma. Naročito poražavajuće deluju rezultati istraživanja [48], u kojem je svega 27% anketiranih zdravstvenih radnika znalo tačne vrednosti ciljne koncentracije serumskih urata kod pacijenata sa hroničnom hiperurikemijom. Važan problem je subdoziranje alopurinola. Naime, poznato je da je maksimalna dnevna doza alopurinola 900 mg [27], ali su mnogi autori došli do zaključka da je u velikom broju slučajeva evidentno subdoziranje pacijenata [49-50]. Postoji nekoliko razloga zbog kojih lekari propisuju suboptimalne doze alopurinola svojim pacijentima, ali je svakako najvažniji razlog rizik od provociranja akutnog napada gihta [49]. Poznato je da se na samom početku primene alopurinola kod pacijenata mogu paradoksalno javiti simptomi akutnog gihta, koji nastaju zbog mobilizacije mokraćne kiseline iz tofa [4]. U najvećem broju slučajeva ovaj problem se rešava tako što se na početku terapije primenjuju mini-

malne doze alopurinola od 100 mg dnevno, a doza se zatim postepeno povećava za dodatnih 100 mg dnevno na svake 2-5 nedelja, sve dok se ne postignu ciljne vrednosti serumskih urata, nakon čega doza postaje fiksna [51]. Pored postepenog uvođenja alopurinola, prevencija akutnog napada gihta se može ostvariti i primenom kolhicina [52]. Kolhicin je alkaloid koji deluje tako što se vezuje za mikrotubule leukocita, dovodi do njihove depolimerizacije i tako ometa njihovo kretanje ka mestu zapaljenja, ten a taj način ostvaruje svoj antiinflamatorni efekat [4]. Problem sa uvođenjem inhibitora ksantin-oksidade u terapiju kod pacijenata u Republici Srbiji je upravo vezan za činjenicu da kolhicin nije registrovan kao lek u našoj zemlji [21], a dodatnu važnost ovom nedostatku daje i činjenica da se kolhicin koristi i kao uspešan lek u terapiji akutnih napada gihta [53].

Paleta lekova koji se koriste za lečenje gihta u Republici Srbiji se može označiti insuficijentnom najviše iz razloga što nije registrovan nijedan lek iz grupe urikozurika. Ako sagledamo činjenicu da u ogromnoj većini slučajeva hiperurikemija nastaje kao posledica nedovoljne renalne ekskrecije mokraćne kiseline [5], i ako sa druge strane uzmemo u obzir da urikozurici deluju kroz povećanje izlučivanja mokraćne kiseline iz organizma, jasno je da ovi lekovi imaju značajno mesto u terapiji gihta. S druge strane, urikozurici su označeni kao lekovi sa ozbiljnim neželjenim dejstvima. Benzbromaron je u nekim zemljama povučen sa tržišta zbog sklonosti da izaziva fulminantni hepatitis [54]. Probenecid je lek koji ima blaga neželjena dejstva, kao što su ospa po koži, gastrointestinalne tegobe i pospanost [4], ali problem prilikom primene ovog leka predstavljaju brojne interakcije sa drugim lekovima. Naime, istovremena primena salicilata antagonizuje dejstvo probenecida [55], dok probenecid ometa izlučivanje lekova kao što su penicilin, sulfonamidi, indometacin, derivati sulfonilureje [4]. Pored urikozurika, postoje i urolitici, lekovi koji katalizuju oksidaciju mokraćne kiseline u alantoin. Najznačajniji predstavnik je peglotikaza, rekombinantna urikaza modifikovana polietilen glikolom, koja se primenjuje u vidu intravenske infuzije [21]. Medjutim, primena peglotikaze je veoma često povezana sa pojavom infuzionih reakcija, a mogu se javiti i bol u grudima, ekhimoze i anafilaktička reakcija, zbog čega je neophodna premedikacija kortikosteroidima i antihistaminicima [56]. Ipak, nedavno je od strane Američke Savezne uprave za hranu i lekove (Food and Drug Administration) odobren novi lek iz grupe urikozurika- lesinurad, za koga se smatra da u vidu adjuvantne terapije značajno povećava antihiperurikemijsku efikasnost inhibitora ksantin-oksidade i da istovremeno ne ispoljava značajnija neželjena dejstva [57].

LESINURAD

Lesinurad predstavlja najnoviji odobreni vid adjuvantne terapije hiperurikemije koji svoje delovanje ostvaruje kroz blokadu dva transportera koji omogućavaju reapsorpciju mokraćne kiseline- URAT1 i OAT4 transportera [58-59]. Lesinurad je odobren za primenu isključivo kao adjuvantna antihiperurikemijska terapija inhibitorima ksantin-oksidade kod onih pacijenata kod kojih monoterapija alopurinolom ili febeksostatom nije dovela do dostizanja ciljnih koncentracija serumskih urata, pa se lesinurad nikako ne sme koristiti kao monoterapija. Lesinurad ima povoljan dozni režim, primenjuje se jednom dnevno u dozi od 200 mg. Kao što je

slučaj sa svim ostalim urikozuricima, lesinurad treba primenjivati oprezno kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega, a treba izbegavati njegovu primenu kod pacijenata kod kojih je klirens kreatinina manji od 45 ml/min [60]. Dosadašnja iskustva pokazuju da dodavanjem lesinurada alopurinolu značajno raste procenat pacijenata kod kojih se postižu target vrednosti serumskih urata [61-62], pri čemu se ciljne koncentracije (<6 mg/dl) postižu i kod pacijenata sa blažim oblicima gihta bez formiranih tofa, ali i kod pacijenata gde je već došlo do formiranja tofa pa je potrebno da koncentracija urata u serumu bude manja od 5 mg/dl [61]. Slično, veoma dobre rezultate pokazala je i kombinacija feboksostata sa lesinuradom [58], budući da je kombinacija ovih lekova dovela do postizanja ciljnih koncentracija serumskih urata kod svih pacijenata uključenih u studiju. S obzirom da se radilo o pacijentima sa teškim formama gihta sa već formiranim tofima, to je činjenica koja veoma ohrabruje, mada treba istaći da je u ovoj eksperimentalnoj studiji lesinurad primenjivan u dozama od 400 i 600 mg, a da je registrovan za primenu u dozi od 200 mg. Generalno, može se reći da je kombinovana terapija lesinurada sa inhibitorima ksantin-oksidaze praćena značajnim uspehom kada je u pitanju njena efikasnost, ali i da se takva terapija može označiti veoma bezbednom po pacijente i da je najčešće neželjeno dejstvo pojava akutnih napada gihta [61]. Ipak, lesinurad je relativno novi lek koji je tek odnedavno na tržištu [63], tako da će postmarketinška faza ispitivanja dati preciznije odgovore koji se tiču njegovog bezbedonosnog aspekta.

rizika za nastanak gihta. Giht predstavlja jako ozbiljno oboljenje, budući da postoje nedvosmisleni dokazi koji ukazuju na postojanje uzročno-posledične veze između gihta i brojnih drugih komorbiditeta, u prvom redu kardiovaskularnih bolesti, dijabetes melitusa, osteoporoze i depresije. Terapija gihta u Republici Srbiji se može oceniti insuficijentnom, iz nekoliko razloga. Najvažniji razlog predstavlja činjenica da su u Republici Srbiji registrovana samo dva leka za lečenje gihta (alopurinol i feboksostat) i da nije registrovan nijedan lek iz grupe urikozurika. S obzirom da istraživanja ukazuju da postoji značajan procenat pacijenata kod kojih je hiperurikemija rezistentna na monoterapiju inhibitorima ksantin-oksidaze, jasno je da je za adekvatnu farmakoterapiju rezistentnih formi gihta neophodno povećati paletu lekova. Iako tržište Republike Srbije zbog svoje ekonomske moći možda trenutno nije privlačno inostranim farmaceutskim kompanijama, može se u skorijoj budućnosti očekivati da, zbog porasta prevalence gihta koji je prisutan u celom svetu, neki od lekova iz grupe urikozurika bude registrovan i u našoj zemlji. Trenutno su naročito velika očekivanja od lesinurada, najnovijeg leka iz grupe urikozurika, čiji terapijsko-bezbedonosni profil na osnovu dosadašnjih rezultata odskače u odnosu na ostale, starije, predstavnike ove grupe lekova. U svakom slučaju, do tada bi nadležne komisije u okviru Ministarstva zdravlja trebalo da sprovedu farmakoekonomske evaluacije dostupne antihiperurikemijske terapije na tržištu Republike Srbije, budući da su rezultati širom sveta ukazali na značajno bolji i isplativiji farmakoekonomski profil feboksostata u odnosu na alopurinol.

ZAKLJUČAK

Populacija pacijenata koja boluje od gihta je velika i sva je prilika da će se taj trend nastaviti, s obzirom da savremeni stil života i ishrane doprinosi sve učestalijoj pojavi hiperurikemije, koja predstavlja najvažniji faktor

LITERATURA

1. Borghi C, Perez-Ruiz F. Urate lowering therapies in the treatment of gout: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(5):983-92.
2. Bernal JA, Quilis N, Andrés M, Sivera F, Pascual E. Gout: optimizing treatment to achieve a disease cure. *Ther Adv Chronic Dis.* 2016;7(2):135-44.
3. Ankli B, Krähenbühl S. [Gout management: an update]. *Ther Umsch.* 2016;73(3):115-24.
4. Janković S. Farmakologija i toksikologija. 2 th ed. Kragujevac: Medicinski fakultet u Kragujevcu, 2007.
5. Gröbner W. [Hyperuricemia and gout]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2015;140(21):1615-26.
6. Kasper IR, Juriga MD, Giurini JM, Shmerling RH. Treatment of tophaceous gout: When medication is not enough. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Jun;45(6):669-74.
7. Merriman TR. An update on the genetic architecture of hyperuricemia and gout. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:98.
8. Desideri G, Castaldo G, Lombardi A, et al. Is it time to revise the normal range of serum uric acid levels? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(9):1295-306.
9. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study. *Arch Intern Med.* 2005;165(7):742-8.
10. Choi JW, Ford ES, Gao X, Choi HK. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2008;59(1):109-16.
11. Tzeng HE, Lin CC, Wang IK, Huang PH, Tsai CH. Gout increases risk of fracture: A nationwide population-based cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(34):e4669.

12. Chuang SY, Chen JH, Yeh WT, Wu CC, Pan WH. Hyperuricemia and increased risk of ischemic heart disease in a large Chinese cohort. *Int J Cardiol.* 2012;154(3):316-21.
13. Reuss-Borst MA. [Hyperuricemia. When and how to treat?]. *Internist (Berl).* 2016;57(2):194-201.
14. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet.* 2016. pii:S0140-6736(16)00346-9.
15. Stamp L, Dalbeth N. Urate-lowering therapy for asymptomatic hyperuricaemia: A need for caution. *Semin Arthritis Rheum.* 2016. pii: S0049-0172(16)30147-0.
16. Nickolai B, Kiss C. [Nutritional therapy of gout]. *Ther Umsch.* 2016;73(3):153-8.
17. Zhang Y, Neogi T, Chen C, Chaisson C, Hunter DJ, Choi HK. Cherry consumption and decreased risk of recurrent gout attacks. *Arthritis Rheum.* 2012;64(12):4004-11.
18. Bray GA. Fructose and risk of cardiometabolic disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2012;14(6):570-8.
19. Burns CM, Wortmann RL. Latest evidence on gout management: what the clinician needs to know. *Ther Adv Chronic Dis.* 2012;3(6):271-86.
20. Pillinger MH, Keenan RT. Update on the management of hyperuricemia and gout. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2008;66(3):231-9.
21. Republička stručna komisija za izradu I implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje I lečenje gihta. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2013.
22. Reinders MK, Haagsma C, Jansen TL, et al. A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300-600 mg/day versus benzbromarone 100-200 mg/day in patients with gout. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):892-7.
23. Chinchilla SP, Urionaguena I, Perez-Ruiz F. Febuxostat for the chronic management of hyperuricemia in patients with gout. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9(5):665-73.
24. Araujo EG, Bayat S, Petsch C, et al. Tophus resolution with pegloticase: a prospective dual-energy CT study. *RMD Open.* 2015;1(1):e000075.
25. Hussar DA, Gandhi M. Eluxadoline, Lesinurad, and Idarucizumab. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2016;56(3):343-6.
26. Republički fond za zdravstveno osiguranje. Lista A. Lekovi koji se propisuju I izdaju na obrascu lekarskog recepta. Dostupno na: http://www.rfzo.rs/download/pravilnici/lekovi/A_lista_01_09_2016.pdf. poslednji put posećeno: 26.09.2016. godine.
27. Agencija za lekove I medicinska sredstva. Alopurinol- Sažetak karakteristika leka. Dostupno na: <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-5414-10-001.pdf>. poslednji put posećeno: 26.09.2016. godine.
28. Stamp LK, Day RO, Yun J. Allopurinol hypersensitivity: investigating the cause and minimizing the risk. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(4):235-42.
29. Wong A, Malvestiti AA, Hafner Mde F. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2016;62(5):468-73.
30. Food And Drug Administration (FDA). Uloric (febuxostat) tablet for oral use-HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. Dostupno na: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021856s006lbl.pdf. Poslednji put posećeno: 26.09.2016. godine.
31. Luo Z, Nan F, Miao J, Chen Z, Li M, Liang M. Pharmacokinetics and Bioequivalence of Two Formulations of Febuxostat 40-Mg and 80-Mg Tablets: A Randomized, Open-Label, 4-Way Crossover Study in Healthy Chinese Male Volunteers. *PLoS One.* 2016;11(3):e0150661.
32. Sattui SE, Gaffo AL. Treatment of hyperuricemia in gout: current therapeutic options, latest developments and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2016;8(4):145-59.
33. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(2):R63.
34. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum.* 2008;59(11):1540-8.
35. Kataoka H, Yang K, Rock KL. The xanthine oxidase inhibitor Febuxostat reduces tissue uric acid content and inhibits injury-induced inflammation in the liver and lung. *Eur J Pharmacol.* 2015;746:174-9.
36. Tsuruta Y, Mochizuki T, Moriyama T, et al. Switching from allopurinol to febuxostat for the treatment of hyperuricemia and renal function in patients with chronic kidney disease. *Clin Rheumatol.* 2014;33(11):1643-8.
37. Gandhi PK, Gentry WM, Ma Q, Bottorff MB. Cost-effectiveness analysis of allopurinol versus febuxostat in chronic gout patients: a U.S. payer perspective. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015;21(2):165-75.
38. Singh JA, Akhras KS, Shiozawa A. Comparative effectiveness of urate lowering with febuxostat versus allopurinol in gout: analyses from large U.S. managed care cohort. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:120.
39. Wells AF, MacDonald PA, Chefo S, Jackson RL. African American patients with gout: efficacy and safety of febuxostat vs allopurinol. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13:15.
40. Becker MA, MacDonald PA, Hunt BJ, Jackson RL. Diabetes and gout: efficacy and safety of febuxostat and allopurinol. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(11):1049-55.

41. Mitsuboshi S, Yamada H, Nagai K, Okajima H. Switching from allopurinol to febuxostat: efficacy and tolerability in hemodialysis patients. *J Pharm Health Care Sci.* 2015;1:28.
42. Chen C, Lü JM, Yao Q. Hyperuricemia-Related Diseases and Xanthine Oxidoreductase (XOR) Inhibitors: An Overview. *Med Sci Monit.* 2016;22:2501-12.
43. Frampton JE. Febuxostat: a review of its use in the treatment of hyperuricaemia in patients with gout. *Drugs.* 2015;75(4):427-38.
44. Perez-Ruiz F, Díaz-Torné C, Carcedo D. Cost-effectiveness analysis of febuxostat in patients with gout in Spain. *J Med Econ.* 2016;19(6):604-10.
45. Reach G. Treatment adherence in patients with gout. *Joint Bone Spine.* 2011;78:456-9.
46. Harrold LR, Andrade SE, Briesacher BA, et al. Adherence with urate-lowering therapies for the treatment of gout. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R46.
47. Spencer K, Carr A, Doherty M. Patient and provider barriers to effective management of gout in general practice: a qualitative study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1490-5.
48. Doherty M, Bardin T, Pascual E. International survey on the diagnosis and management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1685-6.
49. Rees F, Jenkins W, Doherty M. Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:826-30.
50. Becker MA, Schumacher HR, Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med.* 2005;353:2450-61.
51. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1431-1446.
52. Latourte A, Bardin T, Richette P. Prophylaxis for acute gout flares after initiation of urate-lowering therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(11):1920-6.
53. Kim SC, Schmidt BM, Franklin JM, Liu J, Solomon DH, Schneeweiss S. Clinical and health care use characteristics of patients newly starting allopurinol, febuxostat, and colchicine for the treatment of gout. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(12):2008-14.
54. Jansen TL, Reinders MK, van Roon EN, Brouwers JR. Benzbromarone withdrawn from the European market: another case of "absence of evidence is evidence of absence"? *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22(5):651.
55. Drugs.com. Probenecid. Dostupno na: <https://www.drugs.com/pro/probenecid.html>. poslednji put posećeno: 26.09.2016. godine.
56. Sundry JS, Baraf HS, Yood RA, et al. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. *JAMA* 2011;306:711-20.
57. Fellner C. Pharmaceutical Approval Update. *P T.* 2016;41(2):95-6.
58. Fleischmann R, Kerr B, Yeh LT, et al; RDEA594-111 Study Group. Pharmacodynamic, pharmacokinetic and tolerability evaluation of concomitant administration of lesinurad and febuxostat in gout patients with hyperuricaemia. *Rheumatology(Oxford).* 2014;53(12):2167-74.
59. Shen Z, Rowlings C, Kerr B, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of lesinurad, a selective uric acid reabsorption inhibitor, in healthy adult males. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:3423-34.
60. Food And Drug Administration (FDA). Zurampic® (lesinurad) tablets, for oral use-HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. Dostupno na: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207988lbl.pdf. Poslednji put posećeno: 26.09.2016. godine.
61. Perez-Ruiz F, Sundry JS, Miner JN, Cravets M, Storgard C; RDEA594-203 Study Group. Lesinurad in combination with allopurinol: results of a phase 2, randomised, double-blind study in patients with gout with an inadequate response to allopurinol. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1074-80.
62. Saag KG, Fitz-Patrick D, Kopicko J, et al. Lesinurad Combined With Allopurinol: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Gout Subjects With Inadequate Response to Standard of Care Allopurinol (A US-based Study). *Arthritis Rheumatol.* 2016. doi: 10.1002/art.39840.
63. Hoy SM. Lesinurad: First Global Approval. *Drugs.* 2016 Mar;76(4):509-16.

ENGLISH

THE PROBLEMS ASSOCIATED WITH THE TREATMENT OF CHRONIC HYPERURICAEMIA IN SERBIA

Miloš N Milosavljević 1, Milica N Milosavljević 2
 1 Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
 2 School of Medicine, University of Priština

SUMMARY

Gout is a direct consequence of chronic hyperuricaemia, whose prevalence is following sedentary lifestyle and improper diet dominated by foods rich in purines and non-alcoholic and alcoholic beverages with sweeteners. Since gout is associated with other serious comorbidities it is essential that the treatment of this disease would be adequate. The results of numerous studies indicate that the worldwide therapy of gout is insufficient in most patients. There is no doubt that this assessment is true for the treatment of gout in the Republic of Serbia, and the reasons for such an assessment are numerous. The most important reason is related to the choice of drugs, because in Serbia they are only available xanthine oxidase inhibitors, which reduce the formation of uric acid, while drugs that increase the excretion of uric acid - uricosuric drugs are not registered. Beside uricosurics, in Serbia is not registered neither colchicine, a drug that has a very important role in the prevention of adverse effects of antihyperuricaemia drugs in the first few weeks of treatment.

Key words: gout, allopurinol, febuxostat, lesinurad.

ARTRITIS UROGENITALNE ILI ENTEROPATIJSKE PRIRODE - REITEROVA BOLEST

AUTORI

Petković-Mirković Zlatica 1, Mirković Jana 2, Milinić S 1, Novaković Tatjana 1, Dejanović Bogdan 1, Nikolic Gordana 1, Fajertag T3, Janković G 4

1 Interna klinika, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrivica
 2 Klinika za Očne bolesti, Medicinski fakultet Priština, Kosovska Mitrovica
 3 Zdravstveni centar, Kosovska Mitrovica
 4 Opšta bolnica Sveti Luka, Smederevo

KORISPONDENT

ZLATICA MIRKOVIĆ
 Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Srbija
 ✉ zlaticamirkovic@gmail.com

SAŽETAK

Pominjanje artritisa koji se javlja posle uretritisa ili dijareje (dizenterije) potiče još iz perioda pre naše ere. Benjamin Brodie je 1818. godine objavio rezultate lečenja pet bolesnika koji su imali sve odlike Reiterove bolesti (RB) : uretritis, konjunktivitis, artritis. Od predloženih brojnih dijagnostičkih kriterijuma smatramo da je za praktične svrhe najpogodniji sledeći: posturitis ili postenterokolitisni artritis je Reiterova bolest (RB). Nalaz hlamidija u sinovijalnoj tečnosti ili sinovijalnom tkivu ukazuje da bi artritis u Reiterovoj bolesti mogao biti infektivne a ne reaktivne prirode.

Ključne reči: Reiterova bolest, hlamidija, sinovija, artritis

UVOD

Reiterova bolest (RB) je sindrom nepoznatog uzroka, kojeg karakteriše pojava rekurentnog nesupurativnog poliartritisa sa pretežnom lokalizacijom u zglobovima donjih ekstremiteta i donjeg dela urogenitalnog trakta, koje se najčešće manifestuje seropurulentnim uretritisom.

Prvi opis kliničkih manifestacija i ishoda ovog sindroma dao je engleski lekar Benjamin Brodie 1818. god. Reiterova bolest, koja je u suštini postenterokolitisni ili posturitisni artritis, verovatno je stara koliko i čovečanstvo jer nema sumnje, akutne infekcije digestivnog i urogenitalnog trakta su pratile čoveka od pamtiveka.

Naziv Reiterova bolest uveden je 1969. godine, odnosi se na artritis koji ima sledeće odlike: prethodni mu infekcija poznate prirode, latentni period između početka infekcije i početka artritisa iznosi najčešće 7 do 20 dana, uzročnik prethodne infekcije se nalazi u zglobovima. Reumatska groznica i RB su navedeni kao tipični primeri reaktivnog artritisa(1).

Iako se više od 30 godina Reiterova bolest shvata kao reaktivni artritis i poslednjih godina je naziv, reaktivni artritis, prihvaćen kao sinonim za RB. Više od 40 godina sakupljaju se dokazi da je RB infektivni artritis, odnosno, da se u sinovijalnoj tečnosti ili u sinovijalnom tkivu nalaze živi mikroorganizmi ili njihovi antigeni delovi, što se pre svega odnosi na hlamidiju (chlamydia trachomatis), (9).

Obično se kod mlađih odraslih muškaraca javlja RB (najčešće između 20. i 40. godine života), retko kod

žena. Odnos muških prema ženskim bolesnicima je 50:1, dok se kod dece vrlo retko javlja.

ETIOPATOGENETSKE KARAKTERISTIKE

Za etiopatogenezu RB odgovorni su infektivni agensi, genetska predispozicija i za sada, hipotetični imunološki mehanizam (2,3). Prouzrokači urogenitalnog oblika su: Chlamydia trachomatis i genitalne mikoplazme, a enterokolitisnog: Shigela, Salmonella, Yersinia i Campilobacter jejuni (4,5). Smatra se da je Chlamydia trachomatis (CT) glavni izazivač RB odnosno urogenitalnog oblika reaktivnog artritisa, ali nije jasan način na koji hlamidijska infekcija dovodi do razvoja RB, a naročito do recidiva i hroničnog artritisa. Hlamidijske inkluzije u sinoviji otkrivene su elektronskim mikroskopom direktno, ili imunocitohemijskom identifikacijom hlamidijskog antigena. U zglobovima obolelih imunohistološkim analizama otkriveni su antigeni delovi hlamidija, a lančanom reakcijom polimeraze i tehnikom hibridizacije i hlamidijske nukleinske kiseline.

Nalaz hlamidija u sinovijalnoj tečnosti ili sinovijalnom tkivu ukazuje da bi artritis u RB mogao biti infektivne a ne reaktivne prirode.

Postoje brojni literarni podaci (6) koji govore da se hlamidija i njeni delovi nalaze u sinoviji ili sinovijalnoj tečnosti bolesnika sa RB, što pokazuje i tabela br. 1.

Tabela 1. Izolovanje hlamidija iz sinovije ili sinovijske tečnosti

Autori	Broj bolesnika sa RB	Broj bolesnika sa pozitivnim nalazom
Dunlop i sar 1966.	4	1
Schachter i sar 1966.	4	4
Amor i sar, 1976.	10	8
Dunlop i sar, 1969.	4	3
Engleman i sar, 1969.	34	6
Ford i sar, 1969.	9	0
Ostrel i sar, 1971.	11	2
Vaunghan-Jackson i sar,, 1972.	9	0
. Gordon i sar, 1973.	12	0
Harisijades i sar, 1975.	19	0
Vilppula i sar, 1982.	26	1
Keat i sar, 1987.	8	5
Shubin i sar, 1986.	42	26
Pavlica, 1997.	18	4

Recidivi artritisa i hronični artritis nastaju zbog dugotrajnog prisustva hlamidija u zglobu, što objašnjava i pojava recidiva artritisa kod osoba koje nisu imale recidiv urogenitalne

infekcije. Hlamidije, odnosno, retikularna tela koja se nalaze u makrofagnim ćelijama ili fibroblastima sinovije zgloba, izmenjene su biološki, morfološki (atipični, aberantni oblik) i biohemijski (smanjena ekspresija antigena hlamidijske membrane), (7). Iako antigen HLA-B27 ima prognostički značaj, njegova uloga u patogenezi spondilartropatija, a posebno u patogenezi RB, nije jasna. Dijagnostička vrednost nalaza B27 antigena za RB je 70-80% (razlika između prevalencije B27 antigena u bolesti i u populaciji), kada se isključe druge "B27 pozitivne bolesti". Nalaz ili odsustvo B27 antigena ne potvrđuje, odnosno, ne isključuje dijagnozu bolesti, već pomaže lekaru u odlučivanju. Navodi se da B27 pozitivni bolesnici imaju teži oblik i lošiju prognozu bolesti, kod kojih postoji mogućnost razvoja sakroiliitisa i hroničnog artritisa (6). Bolesnici koji su B27 negativni neće oboleti od težeg oblika bolesti tj. neće imati hronični tok RB i kod njih bolest neće zahvatiti aksijalni skelet.

Učestalost HLA-B27 antigena (tabela 2) zavisi od oblika bolesti (8).

Tabela 2. Učestalost HLA-B27 antigena u Reiterovom sindromu

Reiterov sindrom podgrupe	Procenat B-27 + bolesnika
Svi bolesnici	90
Samo sa perifernim artritismom	70
Sa sakroilijačnim artritismom	97
Sa spondilitismom	100

KLINIČKE MANIFESTACIJE

U toku bolesti obično postoje opšti simptomi: malaksalost, gubitak apetita, gubitak telesne težine i povišena telesna temperatura do 39 stepeni, koja traje do nekoliko nedelja. Reiterova bolest se klasično opisuje kao trijas koji se sastoji od uretritisa, konjuktivitisa i artritisa, često se trijasi dodaje i četvrta manifestacija

bolesti- mukokutane promene (stomatitis, balanitis, keratodermija). Moguće očne promene (uretritis, konjuktivitis, cistitis) sa promenama lokomotornog sistema (artritis perifernih zglobova, sakroilijačni artritis, entezopatije, tenosinovitis, burzitis, spondilitis) i kožne i sluznice (stomatitis, balanitis, keratodermija).

Artritis je najvažniji znak, jer prouzrokuje najveće tegobe, najduže traje i u hroničnom obliku bolesti, stvara najveće funkcijske probleme. Počinje 5 do 15 dana posle početka akutne urogenitalne ili gastrointestinalne infekcije i ima subakutan tok.

Obično je lokalizovan u više zglobova, najčešće u kolenskim, skočnim, metatarzofalangnim i sakroilijačnim zglobovima, jednostrano ili obostrano, redje u ručnim i metakarpofalangnim zglobovima (9). Bolest se može ispoljiti na više načina: od trijasa ili tetrade (trijas + mukokutane promene), preko oblika sa dva znaka bolesti - najčešće uretritisa i artritisa ili akutnog (gastro) enterokolitisa i artritisa, ali i drugih kombinacija (artritis + balanitis, artritis + konjuktivitis, artritis + iritis, uretritis + konjuktivitis, uretritis + artralgijske ili bursitis ili tendinitis - do monosimptomatskog oblika sa afekcijom lokomotornog sistema (artritis perifernih zglobova, sakroilijačni artritis, entezopatije, daktilitis, tenosinovitis, burzitis, spondilitis), kao jednom kliničkom manifestacijom bolesti (10). Učestalost simptoma i znakova Reiterove bolesti prikazani su u tabeli 3.

Tabela 3 - Učestalost simptoma i znakova Reiterove bolesti (8).

Simptom / znak	% bolesnika
Artritis	100
Uretritis	50 - 100
Konjuktivitis	30 - 90
Akutni prednji uveitis	20 - 48
Akutna dijareja	10 - 30
Keratodermija	10 - 30
Circulantni balanitis	20 - 50
Stomatitis	10 - 40
Bol u peti	50
Bol u krsnom predelu	50

Laboratorijski nalazi su nespecifični i bez dijagnostičkog značaja. U akutnoj fazi, u recidivu bolesti, kao i u pogoršanju hroničnog oblika povećani su nespecifični pokazatelji zapaljenja, sedimentacija eritrocita, fibrinogen, C-reaktivni protein, haptoglobin i alfa 2 globulin. Ponekad postoji umerena leukocitoza, a u težim oblicima sideropenijska anemija. Reumatoidni faktor klase IgM ne nalazi se u krvi. Imunoglobulini i imunski kompleksi, najčešće su u granicama normalnih vrednosti, dok komplement može biti povećan. U kulturi brisa uretre, cerviksa, konjunktive, eksprimata prostate i sinovijske tečnosti mogu se izolovati Ch. trichomonas i genitalne mikoplazme, a koprokuulturom Yersinia, Shigella i Campylobacter (11). Serološkim testovima moguće je utvrditi aktuelnu ili raniju infekciju. Citološki pregled sinovijske tečnosti ukazuje na inflamacijsku prirodu izliva bez posebnih specifičnosti za RB.

Radiološki nalazi zavise od dužine trajanja i lokalizacije artritisa. U početku RB sem periartikularnog otoka mekog tkiva i proširenja zglobnog prostora zbog prisustva izliva, nema radioloških promena. Kod težih, dugotrajnih ili rekurentnih slučajeva postoje kortikalne erozije, razaranje zglobne hrskavice sa suženjem zglobnog prostora i jukstaartikularna i periostalna reakcija (periosti-

tis), najčešće na metatarzofalangealnim i interfalangealnim zglobovima stopala, tarzalnim i skočnim zglobovima. Često se nalazi sakroileitis, jednostran ili obostran, koji se, kada je obostran, ne može razlikovati od sakroileitisa Bechterevljeve bolesti. Kod težih formi, u retkim slučajevima, nalaze se destruktivne promene, naročito na metatarzofalangealnim zglobovima i interfalangealnim zglobovima palaca stopala. Destruktivne promene mogu dovesti do subluksacija i ankiloze.

Promene na trnu petne kosti pokazuju trn kao, nehomogen, neoštar, ponekad i magličast. Ovakav trn petne kosti se može videti samo u toku Reitrovog sindroma. Medjutim, trn petne kosti može imati i drugi izgled, odnosno može biti nehomogen i oštar. Periostalne promene na plantarnoj i zadnoj strani petne kosti sa nehomogenim i neoštrim trnom petne kosti su karakteristične promene za Reiterovu bolest.

U bolesnika sa hroničnim oblikom Reiterove bolesti mogu se videti promene na kičmenom stubu - spondilitis. Promene su najčešće na kičmenim pršljenovima u vidu nemarginalnih, grubih i asimetričnih sindesmofita (12).

DIJAGNOZNI KRITERIJUMI

Dijagnoza Reiterove bolesti je laka kada su prisutni simptomi i znaci bolesti (uretritis, kolitis, artritis, mukokutane promene) teža je u nepotpunom ili monosimptomatskom obliku bolesti. Pojedine manifestacije bolesti mogu se ispoljavati sukcesivno u različitim intervalima. Dosadašnje kliničko iskustvo pokazalo je da se dijagnoza RB, odnosno reaktivnog artritisa urogenitalnog ili enteropatijskog oblika postavljena na osnovu različitih kriterijuma: a). od zahteva za potpuni trijas (artritis, konjuktivitis, uretritis), b). preko najčešćih: da artritis koji se javlja posle akutnog uretritisa / cervicitisa ili akutnog enterokolitisa, predstavlja RB (13), do c). nalaza samo artritisa neobjašnjive prirode koji je lokalizovan u do 6 zglobova i traje do 2 meseca (14).

Dijagnostička vrednost inflamatornog bola u kičmi i ekstraartikularni nalazi, uključujući konjuktivitis, balanitis i keratodermu blenoragiku, nije evaluirana sistemski u dugotrajnim studijama (17).

OSNOVNI PRINCIPI LEČENJA

Lečenje artritisa u Reiterovoj bolesti je simptomatsko i zavisi od oblika i trajanja artritisa, odnosno, sprovodi se po istim principima kao i kod drugih zapaljenskih reumatskih bolesti (15). Obolelog najpre treba hospitalizovati i akutno inflamirane zglobove po potrebi imobilizovati u toku 15 -20 dana. Osnovni principi lečenja RB su: edukacija bolesnika, opšte mere, medikamentno lečenje, fizičke procedure, hirurško lečenje, prevencija recidiva.

Kako u akutnoj tako u hroničnoj RB lečenje se sprovodi antiinflamatornim i imunosupresivnim lekovima. Ukoliko ne postoje kontraindikacije, u akutnoj fazi bolesti za lečenje se koriste nesteroidni antiinflamatorni

lekovi (NSAL), u maksimalnoj antiinflamacijskoj dozi i kontinuirano (16, 17). Kod perzistiranja simptomatologije bolesti primenjuju se oralno glikokortikoidi, kao i intraartikularno (IA) u redukciji zglobne inflamacije. Kod bolesnika koji nisu povoljno reagovali na lečenje NSAL za četiri nedelje i koji zahtevaju više od 7,5 mg glikokortikoida za period od 3 do 6 meseci indikovano je lečenje lekovima koji modifikuju bolest (LMBT).

Nebiološkim lekovima koji modifikuju bolest (Sulfasalazin-SSZ i Metotreksat-MTX), lečenje traje najmanje 4 meseca, u maksimalnoj dozi koja se toleriše. Ukoliko nema odgovora na nebiološki LMB, prema iskustvu kliničara, prelazi se na alternativni lek ili direktno na primenu bioloških lekova, odnosno, ukoliko bolesnici ne reaguju ili imaju kontraindikacije na SSZ i MTX koriste se anti TNF inhibitori (Etanercept ili Infliximab). Ukoliko nema odgovora na biološki lek u periodu od 3 meseca prelazi se na drugi TNF inhibitor. Lečenje može da se isključi kod bolesnika u remisiji osnovne bolesti koja je postignuta TNF inhibitorom (i traje najmanje 3 meseca), a lek se ponovo uvodi u terapiju ako je došlo do egzacerbacije (18, 19).

Prevenција je, bez sumnje, zlatno pravilo medicine i glavna pouka života, varira u zavisnosti od uzročnika i genetskih svojstava bolesnika (20). Prevenција RB se sastoji u izbegavanju više seksualnih partnera, lečenju urogenitalne (venerične) infekcije (i kod seksualnog partnera). Za prevenciju recidiva hlamidijskog reaktivnog artritisa treba odmah (u toku prva tri dana!) lečiti recidiv akutne urogenitalne infekcije.

ZAKLJUČAK

Kod svakog mladjeg bolesnika sa oligoartritisom donjih ekstremiteta koji je počeo akutno, treba pomišljati na Reiterovu bolest. Podatak ili dokaz o prethodnoj urinarnoj ili enterokolitisnoj infekciji potvrđuje dijagnozu, a u slučajevima oligosimptomatske (subkliničke) prethodne infekcije druge karakteristike afekcije lokomotornog sistema, ranije navedene (inflamacijski bol u lumbosakralnom predelu, entezopatije pete, daktilitis, lokalizacija artritisa u 2. i 3. metatarzofalangnom zglobu - sve to pretežno jednostrano), ukazuju na pravu prirodu bolesti, pri čemu i nalaz B 27 antigena pripomaže krajnjoj dijagnozi.

U zaključku možemo reći da postavljanje blagovremene i tačne dijagnoze RB ima višestruki značaj:

- psihološki, za bolesnika: zna se priroda bolesti;
- ne rade se nepotrebna, invazivna ili skupa ispitivanja;
- za prognozu toka i ishoda bolesti, kao i radne sposobnosti;
- sprovodi se odgovarajuće lečenje.

LITERATURA

1. Ahvonen P.Sievers K. Aho K.Arthritis associated with Yersinia enterocolitica infection. Acta Rheumatol Scand 1969;15:232.
2. Keat A. Reiter's syndrome and reactive arthritis in perspective. N Engl J Med 1983; 309: 1606-15.
3. Brewerton DA, Caffrey M, Nichollas A, Walters D, Oates JK, James DC. Reiter's disease and HLA-B27. Lancet 1973; 2: 996-8.
4. Peterson MC. Rheumatic manifestations of Campylobacter jejuni and C. fetus infection in adults. Scand J Rheumatol 1994; 23: 167-70.

5. Peterson M C. Rheumatic manifestation of campilobacter jejuni and C. fetus infection in adults. Scand J Rheumatol 1994; 23: 167-70.
6. Zieidler H, Kuipres J, Kohler L Chlamydia-induced arthritis. Curr Open Rheumatol 2004; 16: 380-392.).
7. Leirisalo-Repo M, Helenius P, Hanu T et al. Long term prognosis of reactive salmonella arthritis. Ann Rheum Dis 1997; 56: 516-520.
8. Pilipović N, Reumatologija, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 2000; 372-378 .
9. Mladenović V, Kerimović-Morina. Reiterova bolest Reaktivni artritis, Monografija, Institut za reumatologiju, Beograd, 2007.
10. Mladenović V. Monosimptomski oblik Reiterovog sindroma. Acta rheum Belgrad 1983;13; 53-62.
11. Pavlica Lj. Mitrović D, Popović M, Krstić Lj, Glišić B. Hlamidija i ureaplazma u sinovijskoj tečnosti bolesnika sa artritisom. Acta Rheumatol. Belgrad 1993; 23: 83-7.
12. Angelina Kićevac-Miljković Milutin Živković, Radiloški atlas reumatičnih bolesti 1984; 98: 97-102.
13. Hannu T, Mattila L, Siitonen A, Leirisalo - Repo M. Reactive arthritis following an outbreak of Salmonella typhimurium phage type 193 infection. Ann Rheum Dis 2002; 61: 264-266.
14. Kvien TK, Gaston JSH, Bardin NT el al. Three month treatment of reactive arthritis with aitrtrimycin a EULAR double blind, placebo controlled study. Ann Rheum Dis 2004; 63: 113-1119.
15. Toivanen A. Reactive arthritis: clinical features and treatment .In Holchberg M C, Silman A J, Smolen J C, Weinblatt M E, Weisman M H, editors. Rheumatology. Edonburgh Mosbay 2003. p. 1233-40.
16. Yu DT, Fan PT. Reiters Syndrome, Undifferendet spondyloarthropathy, and Rheactive arthritis. U: Kellys Textbook of Rheumatology, eds Harris ED Jr, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Ruddy S, Sledge CB, Elseviere, Philadelphia, 2005; 1142-1154.
17. 17. Keat A, Toivanen A. Reactive arthritis: klinikal features and treatment. U: Rheumatology, eds Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JC, Weinblat ME, Weisman MH. Mosby-Elseviere, 2008:1083-1096.
18. Meyer A, Chatelus E, , Wendling D, et al. Safety and efficacy of anti-tumor necrosis factor alpfa therapy in ten patients with recent-onset refractory reactive arthritis. Arthritis Rheum 2011; 63:1274.
19. David T Yu, Joachim Sieper, Paul L. Romain, Reactive arthritis. Apr. 2015.
20. HannuT.Reactive arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2009; 21:386.

ENGLISH

ARTHRITIS FOLLOWS AN ACUTE UROGENITAL OR INTESTINAL REITERS DISEASE

Petković-Mirković Z1, Mirković J2 ,Milinić S1, Novaković T 1, Dejanović Bogdan 1, Nikolic Gordana 1 Fajertag T3, Janković G4

1Internal clinic, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

2Clinic for Eye Disease, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

3Health Center, Kosovska Mitrovica

4General Hospital, St. Luka , Smederevo

SUMMARY

Arthritis following dysentery or urethritis was mentioned before our era and later by many others. In 1818 Benjamin Brodie described 5 patients with typical „ Reiters disease”: urethritis, conjunctivitis, arthritis. Many diagnostic criteria for Reiters disease / reactive arthritis have been proposed for practical purpose the most acceptable is the following one: posturethritic or postenterocolitic arthritis is Reiters disease / reactive arthritis. The findings of Chlamydyi from the synovia or in the synovial fluid of itients with RD suggest that arthritis may be of infective but not of reactive origin.

Key words: Reiters disease, Chlamydia, synovia, arthritis

KOGNITIVNE FUNKCIJE BOLESNIKA SA EPILEPSIJOM LEČENIH TOPIRAMATOM

AUTORI

Milošević Nenad 1 2, Biševac Boban 3, Snežana Filipović Danić 1 2, Dejanović Mirjana 1, Mirić Marko 1, Milošević Jovana 1

1 Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija
2 Kliničko-bolnički centar Priština - Gračanica, Srbija
3 Klinika za neurologiju Kliničkog centra Niš, Srbija

SAŽETAK

Topiramata je noviji lek sa jakim antiepileptičkim potencijalom, ali i mogućim neželjenim efektima, posebno na kognitivne funkcije. Ovaj pregled bavi se studijama koje su pratile uticaj topiramata na kogniciju bolesnika sa epilepsijom. Najčešći neželjeni efekti topiramata obuhvatali su somnolenciju, psihomotornu usporenost, otežano pamćenje, poremaćaj koncentracije i pažnje i probleme u govoru. Većina studija je pokazala da visoke početne doze, brza titracija i primena u politerapiji povećavaju rizik od pojave kognitivnih smetnji nakon uvođenja topiramata. Pored toga, depresija i raniji početak bolesti takođe mogu doprineti pojavi kognitivnih neželjenih efekata, čak i pri niskim dozama leka. Iako je topiramata nesporno povezan sa rizikom od pojave kognitivnih smetnji pojedine studije sugerišu na njihovu reverzibilnost. Ovo, uz visoku antiepileptičku efikasnost, obavezuje istraživače da nastave da tragaju za faktorima rizika i mehanizmima nastanka kognitivnih neželjenih efekata kako bi se definisao profil bolesnika koji bi od leka imali maksimalnu korist u kontroli epileptičkih napada uz odsutne ili prihvatljive neželjene efekte.

Ključne reči: Topiramata, kognitivne funkcije, epilepsija.

UVOD

Topiramata (TPM) se smatra jednim od najefikasnijih u grupi lekova za kontrolu epileptičkih napada [1]. Međutim, njegova primena udružena je sa čestom pojavom kognitivnih neželjenih efekata (KNE) kod bolesnika sa epilepsijom [2]. U odnosu na pojedinačne antiepileptičke lekove (AEL), TPM je bio predstavljen kao naročito problematičan, sa KNE koje je prijavilo 10 do 15% pacijenata [3]. U proučavanju novih AEL, TPM je imao najvišu učestalost neželjenih efekata, čak i na niskim dozama [1]. Najčešći neželjeni efekti na terapiji TPM bili su od strane centralnog nervnog sistema i obuhvatali su somnolenciju, psihomotornu usporenost, otežano pamćenje, poremaćaj koncentracije i pažnje i probleme u govoru [4]. Pad kognitivnih funkcija kod nakon

Studije o TPM ukazuju na visok nivo KNE, s tim da ima studija koje se zasnivaju na subjektivnim izjavama bolesnika [5,3]. Sa druge strane, brojne su studije koje su uključile formalnu procenu kognitivnih efekata pomoću neuropsiholoških testova. Ovo je važno jer pojedini bolesnici ne prijave nikakve kognitivne smetnje na tretmanu TPM, a neuropsihološki testovi pokažu značajna oštećenja [6]. Neki od ovih efekata bili su opisani kao „abnormalno mišljenje“, mentalno usporavanje i teškoće u nalaženju reči [7]. Drugi su svoje tegobe okarakterisali kao sporije ili otupelo mišljenje, oslabljeno shvatanje, teškoće u računanju, i otupljene mentalne reakcije [8].

Iako su kognitivne smetnje najčešći razlog zbog kojeg bolesnici prestaju da uzimaju TPM [9], poboljšana kontrola epileptičkih napada razlog je što većina bolesnika nastavlja sa uzimanjem leka [5].

Ovaj pregled bavi se studijama koje su pratile uticaj TPM na kogniciju bolesnika sa epilepsijom. U prvom delu date su studije koje su poredile kognitivno funkcionisanje nakon uvođenja TPM sa stanjem bez leka, kao i u odnosu na druge AEL. U nastavku, kognitivni profil TPM prati se kroz analizu uloge početne doze, brzine titriranja i doze održavanja leka. U posebnom odeljku su studije koje su se bavile mogućim mehanizmima nastanka KNE topiramata, a na kraju se pristupa pregledu stope održavanja leka što ima poseban značaj s obzirom na dokazanu efikasnost u kontroli epileptičkih napada. Nadamo se da će ovaj prikaz kognitivnog profila TPM pomoći u kreiranju budućih studija koje će olakšati pronalaženje rešenja kako bi se KNE izbegli ili bar sveli na, za bolesnike, prihvatljivu meru.

KOGNITIVNE FUNKCIJE BOLESNIKA SA EPILEPSIJOM PRE I NAKON UVOĐENJA TPM

Efekat TPM na pojedine kognitivne funkcije ili ukupno kognitivno funkcionisanje ispitivan je u brojnim studijama. Jedna od prvih studija procenjivala je raspon pažnje kod deset odraslih bolesnika sa epilepsijom, koji su primali TPM u proseku više od 3 meseca. Procena

pažnje digit-spen testom [raspon brojeva] vršena je nedeljno za vreme primene TPM. Veće doze TPM bile su povezane sa lošijim uspehom na merenju pažnje kod četiri od deset ispitanika [10]. U drugim studijama testiran je širi raspon kognitivnih sposobnosti. Mekareli i saradnici [11] su poredili kliničke i elektroencefalografske efekte TPM kod zdravih dobrovoljaca i bolesnika sa epilepsijom kod kojih je lek primenjen kao dodatna terapija i našli značajne neželjene reakcije, a glavni problemi odnosili su se kognitivne promene i sedaciju. Doza od 100mg/dan bila je dovoljna da i kod zdravih dobrovoljaca dovede do blažih neželjenih efektata u smislu poremećaja pažnje, koncentracije, teškoća u govoru i pisanju. U jednoj domaćoj studiji (12), uprkos sporom uvođenju leka i niskim dozama održavanja (200mg/dan), TPM je pokazao nepovoljan učinak na širi raspon kognitivnih funkcija. Pri tome, glavni faktori rizika za razvoj kognitivnih smetnji bili su raniji početak epilepsije, prisustvo depresivnosti, manjak obrazovanja, lezije temporalnog ili frontalnog režnja i primena TPM u monoterapiji (12). Interesantno je, da je u istoj studiji zapažen i nepovoljan uticaj TPM na egzekutivne funkcije. Ovo je verovatno više povezano sa lokalizacijom epileptogene lezije u frontalnom, ali i temporalnom režnju, čiju su ulogu u egzekutivnom funkcionisanju pokazale brojne studije (13,14)

Opseg KNE kod bolesnika lečenih TPM je procenjen u objedinjenoj analizi randomizovanih kliničkih istraživanja u kojima je ovaj lek poreden sa placebo, a primenjen kao dodatna terapija farmakorezistentne fokalne epilepsije [15]. U ovim studijama, terapija TPM je započeta dozom od 100 mg/dan, a zatim je povećavana za 100-200 mg nedeljno do postizanja zadovoljavajuće kontrole napada. Najviše doze korišćene u ovim studijama bile su 1000 mg/dan. Ova analiza je otkrila nastanak KNE na dozno-povezan način, sa psihomotornim usporavanjem koje je zapaženo na najnižoj dozi od 200 mg/dan i jezičkim poremećajima koji su uočeni na dozi od 400 mg/dan ili više.

Lee i saradnici [16] su koristeći dva različita metodološka pristupa (suprotan redosled testiranja) pratili uticaj TPM na kogniciju bolesnika sa epilepsijom. U oba pristupa, primena TPM bila je povezana sa opadanjima na merenjima verbalne fluentnosti, pažnje, koncentracije i percepcijskih sposobnosti. Radna memorija, međutim, bila je pošteđena. Retrospektivna analiza Thompsona i saradnika [17] sprovedena je radi utvrđivanja KNE topiramata kao dodatne terapije kod pacijenata sa farmakorezistentnom epilepsijom i prethodnim žalbama na kognitivne smetnje. Utvrđeno je značajno pogoršanje u verbalnoj fluentnosti, verbalnom učenju, i rasponu pažnje, nakon uvođenja TPM u dozi od 150 do 600mg/dan. Kada je TPM isključen ili je doza leka smanjena primećeno je poboljšanje na testovima navedenih funkcija [17]. Ipak, treba imati u vidu da je ova analiza imala svoja metodološka ograničenja, na šta su ukazali i sami autori.

KOGNITIVNE FUNKCIJE BOLESNIKA SA EPILEPSIJOM LEČENIH TPM U ODNOSU NA BOLESNIKE LEČENE DRUGIM AEL

Poređenja TPM sa drugim AEL, standardnim i novijim, raspoloživa su u nekoliko studija. Martin i saradnici [18] su još, sada već davne, 1999. godine objavili svoje rezultate o različitim efektima tri nova AEL, topiramata, gabapentina i lamotrigina, kod zdravih mladih odraslih

dobrovoljaca. Zdravi ispitanici na TPM dobijali su lek u dozi od 2,8 mg/kg (oko 200 mg/dan) sa povećanjem doze do od 100 mg/dan do postizanja doze od 5,7 mg/kg (oko 400 mg/dan) za 4 nedelje. Opsežno neuropsihološko testiranje obuhvatilo je procenu psihomotorne brzine, pažnje, jezika i pamćenja, a procenjivano je i raspoloženje. U grupi ispitanika koji su uzimali TPM bilo je lošijih skorova u pažnji i kategorijalnoj fluentnosti na testiranju 3 sata nakon velikih početnih doza. Ovi kognitivni efekti TPM su perzistirali nakon 2 i 4 nedelje. Međutim, pacijenti koji su uzimali druga dva AEL nisu pokazali nikakve značajne padove na neuropsihološkom testiranju 3 sata nakon velikih početnih doza, kao i nakon 2 i 4 nedelje. Mada su kognitivni deficiti TPM očigledni u poređenju sa drugim AEL, autori su ukazali na činjenicu da je povećanje doze TPM bilo brže nego što je uobičajeno korišćeno u kliničkim okolnostima. Pored toga, rezultati ove studije ukazuju na nepovoljan kognitivni učinak TPM samo u prvom mesecu od uvođenja leka [18].

Kognitivni i bihevioralni efekti TPM poredeni su sa efektima lamotrigina i u jednoj studiji Meadora i saradnika. Autori su koristili duplo-slepi randomizovani dizajn u studiji sa 47 zdravih odraslih osoba sa periodom tretmana od 12 nedelja [19]. Subjekti su primali TPM ili lamotigin u dozi od 300mg/dan, ali je ista postignuta nakon početne doze od 25mg/dan i postepenog titriranja. Neuropsihološka procena je uključila 17 merenja sa 41 promerljivom. Ispitanici su testirani na kraju svakog tretmana AEL i dva puta u stanju bez leka [pre početka tretmana i 1 mesec nakon prekida tretmana]. Direktno poređenje dva AEL je pokazalo značajno bolje performanse za lamotigin na 80% (33/41) varijabli, a ni na jednoj za TPM. Poređenje TPM u odnosu na stanje bez leka je otkrilo značajno bolje rezultate za stanje bez leka na 88% (36/41) varijabli, a ni na jednoj za TPM [19].

Zanimanje za kognitivne efekte dva novija AEL, topiramata i lamotrigina, pokazali su i Kockelmann i saradnici [20]. U njihovoj studiji 42 bolesnika sa epilepsijom tretirano je TPM u politerapiji, a skorovi na opsežnom neuropsihološkom testiranju korelirali su sa nivoom leka u krvi. Bolesnici lečeni TPM imali su lošije neuropsihološke skorove nego bolesnici lečeni lamotriginom u 20 od 23 testa. TPM je pokazao nepovoljan uticaj na fonemsku verbalnu fluentnost, opseg pamćenja i radnu memoriju. I u drugim novijim studijama koje su poredile kognitivne učinke ova dva leka, TPM je u odnosu na lamotigin pokazao nepovoljniji uticaj na kognitivne funkcije [21].

U jednoj starijoj studiji Aldenkampa i saradnika iz 1998. [22] korišćen je metod postepenog povećanja doze TPM od po 25 mg nedeljno, a efekat leka na kognitivne funkcije poreden je sa istim efektom valproata. Analiza neuropsiholoških skorova nije pokazala razlike između dva AEL na velikim kognitivnim varijablama nakon 20-to nedeljnog tretmana. Ovakvi rezultati sugerišu da TPM ima za posledicu rizik od razvoja KNE, ali se isti mogu sprečiti pomoću postupnog titriranja. I drugo, novije, istraživanje, istih autora [23], poredilo je kognitivne neželjene efekte TPM i valproata kao dodatne terapije karbamazepinu kod 59 bolesnika sa lokalizacijom-povezanim epilepsijom. Kratkoročna verbalna memorija, koja je merena Recognition of Words Test-om [test prepoznavanja reči], pokazala je smanjene rezultate i sa TPM i sa valproatom, iako je efekat TPM bio izraženiji pri poređenju bazičnih i titracionih rezultata. Testovi motorne brzine, brzine reagovanja, brzine obrade informa-

cija i pamćenja nisu pokazali statistički značajne razlike između TPM i valproata. Autori su zaključili da je razlika u kognitivnim efektima između TPM i valproata kao dodatnog tretmana bila mala i da bi postepeno uvođenje TPM moglo smanjiti opseg kognitivnog oštećenja [23].

Još jedna veća studija, Meador i saradnika, poredila je TPM i valproat kao dodatnu terapiju karbamazepinu [24]. Opsežan protokol studije uključio je kognitivnu procenu, procenu raspoloženja i kvaliteta života u randomiziranoj, duplo slepoj studiji. Nekoliko bolesnika na TPM je „otpalo“ te su rezultati neuropsihološke procene bili dostupni za 62 bolesnika. Doza održavanja za TPM bila je 400mg/dan, a za valproat 2250mg/dan i iste su postignute postepeno nakon 8 nedelja. Period održavanja trajao je 12 nedelja. Neuropsihološka testiranja sprovedena su tri puta za oba leka, bazično, na kraju titracije i na kraju perioda održavanja. Autori su dokazali veće slabljenje kod bolesnika na TPM nego kod onih na valproatu na zadacima fluentnosti govora i grafomotornom kodiranju [24].

Nedavno su Fritz i sar. sprovedli otvorenu komparativnu randomiziranu studiju sa TPM i tiagabinom kao dodatnom terapijom, sa posebnim razmatranjem kognicije, raspoloženja i kvaliteta života [25]. Bolesnici su farmakorezistentnom epilepsijom su nasumično podeljeni u dve grupe. Neuropsihološki testovi su rađeni pre početka terapije, posle povećanja doze (nakon 3 meseca), i tokom perioda održavanja (posle još 3 meseca). Neuropsihološkim testovima merene su inteligencija, pažnja, radna memorija, kratkoročno pamćenje i govor. Poređenja prvog i drugog merenja su otkrila značajno opadanje u fluentnosti govora, razumevanju govora i radnoj memoriji pri primeni TPM [25].

Nekoliko novih studija poredilo je kognitivne efekte TPM i levetiracetama. U studiji Meadora [26] bolesnici sa fokalnom epilepsijom testirani su pre uvođenja i nakon titracije jednog od ova dva AEL. Na prvom testiranju nije bilo razlike između grupa, dok su na drugom testiranju samo pacijenti koji su uzimali TPM imali lošije rezultate na merenjima kognitivne brzine, kratkoročne memorije i verbalne fluentnosti. Nepovoljan kognitivni uticaj potvrđen je i u drugim sličnim istraživanjima [27,28].

FAKTORI POVEZANI SA NEPOVOLJNIM UTICAJEM TPM NA KOGNICIJU

Uvođenje antiepileptičke terapije donelo je bolju kontrolu napada, ali i veći rizik razvoja kognitivnih smetnji. Prve studije koje su se bavile uticajem AEL na kogniciju pokazale su da je rizik od razvoja KNE nakon uvođenja antiepileptičke terapije veći ukoliko se terapija započinje visokim početnim dozama, brzom titracijom i primenom u politerapiji [29].

I studije o TPM pokazuju da je pad kognitivnih funkcija barem delom posledica visokih početnih doza i/ili brzog uvođenja TPM [20]. Manje doze TPM ($\leq 200\text{mg/dnevno}$) su, čini se, ređe povezane sa kognitivnim deficitima [30,31,32]. Retrospektivno proučavanje koje je obuhvatilo 470 bolesnika lečenih TPM preko 10 godina u tercijarnom epileptičkom centru procenjivalo je podnošljivost TPM [33]. Autori su ukazali da bi sa malim početnim dozama i postepenim povećavanjem doze mogla da postigne kontrola napada pri nižim dozama TPM (300 mg/dan) minimalizirajući kognitivno narušavanje. Još jedna slična studija je sugerisala da bi postepeno uvođenje TPM moglo smanjiti opseg KNE [23]. Vodeći se

datim sugestijama, u nekoliko naših studija bolesnici sa epilepsijom tretirani su niskim dozama TPM postignutim sporim povećanjem doze [34,35]. Uprkos početnoj dozi od 25mg/dan i sporoj titraciji leka (25mg svake druge nedelje) TPM je pokazao nepovoljan uticaj na kogniciju merenu opsežnom neuropsihološkom procenom.

U početnim kliničkim studijama [36], u kojima su korišćene visoke doze TPM od 600 do 1000 mg/dan, kod pacijenata sa farmakorezistentnom fokalnom epilepsijom došlo je do značajnog oštećenja kognitivnog funkcionisanja. Primena visokih doza TPM bila je praćena somnolencijom, psihomotornom usporenošću, poremećajima govora i teškoćama u pažnji. U drugoj studiji [3], minimalno povećanje doze od 25mg nedeljno, pokazalo je najređe prekide terapije zbog kognitivnih smetnji. Međutim, u studiji Aldenkampa i saradnika [23], uprkos optimalnim uslovima (relativno niske doze, sporije povećanje doza) pronađeno je kognitivno slabljenje u verbalnim memorijskim funkcijama. Autori jedne studije [19], u kojoj je TPM pokazao znatno lošiji uticaj na kognitivno i bihevioralno funkcionisanje u odnosu na lamotrigin, pretpostavili su da bi visoki nivoi TPM u plazmi mogli da budu uzrok takvih odnosa. Ipak, i kada su subjekti sa nivoom TPM iznad 8 $\mu\text{g/mL}$ isključeni, niti jedna varijabla nije bila u korist TPM, a čak 46% varijabli je i dalje bilo u korist lamotrigina [19].

Sa ciljem da istraži vezu između slučajeva neželjenih efekata TPM, koncentracije u plazmi i doziranja, nedavno je sprovedena prospektivna studija kod pacijenata sa lošom kontrolom epilepsije tretiranih TPM, pretežno u kombinaciji sa drugim antiepileptičkim lekovima. Razlika koncentracije TPM u plazmi i doze TPM (mg/kg) kod bolesnika bez neželjenih efekata i pacijenata koji su dobili neželjene efekte bila je statistički značajna za poremećaj mišljenja, opadanje koncentracije, probleme sa govorom, pospanost, kao i pad telesne težine, vrtoglavicu, ataksiju, povećanje frekvencije napada i parestezije [37]. Da bi se izbegli navedeni neželjeni efekti, autori pomenute studije preporučuju početno održavanje koncentracije u plazmi ispod 4 $\mu\text{g/mL}$, a u vezi sa doziranjem TPM, sugerišu početno održavanje doze TPM od 100 mg (-1,5 mg/kg) ili niže. Ipak treba imati u vidu da su ovi zaključci dati na osnovu relativno malog broja bolesnika.

Pojedine studije sugerišu da su neželjeni efekti TPM, povezani sa CNS-om, znatno manje izraženi kada se lek primenjuje u monoterapiji [38]. Inspirisani ovim nalazima Tatum i sar. [3] su diskutovali o tome da akutni neželjeni efekti TPM potencijalno reflektuju aditivne efekte politerapije.

MEHANIZMI DELOVANJA TPM NA KOGNITIVNE FUNKCIJE

Mnogi AEL, uključujući TPM, povećavaju kortikalnu koncentraciju Gama-aminobuterne kiseline (GABA) [39,40]. GABA-ergična disfunkcija u prefrontalnom korteksu bi mogla dovesti do mentalnog usporavanja, a posledično širenja ove disfunkcije prema dorzolateralnim područjima, uključujući Brokinu areu i temporalne oblasti, moglo bi da dovede do oštećenja govora i smetnji sa pamćenjem. Tako, upotreba AEL koji primarno ne deluju na GABA-ergičnu neurotransmisiju, kao na primer lamotrigina, manje je povezana sa izraženim kognitivnim i bihevioralnim oštećenjima [41].

Funkcionalna magnetna rezonanca (fMR) je potvrdila da tretman TPM zaista remeti obradu informacija u pre-

frontalnom korteksu [42]. Ovo je demonstrirano pomoću Stroop testa [43], testa prefrontalne funkcije. Uspeh u ovom testu je često vidjen kao opšti indeks kognitive fleksibilnosti, pažnje i egzekutivnih funkcija prefrontalne kore i sposobnosti detekcije greške od strane prednjeg cingularnog korteksa. U zdravih pojedinaca, ova dva moždana područja su selektivno aktivirana za vreme izvođenja Stroop testa, i mogu biti lako otkriveni na fMR prikazu. Nakon terapije TPM, međutim, ova strukturirana kortikalna aktivnost je poremećena [42].

Roberts i saradnici su u svojoj studiji [44] razmarali mehanizme delovanja TPM i levetiracetama kod bolesnika lečenih ovim lekovima, sa ciljem da razjasne njihove efekte na raspoloženje. Autori su našli deprimirajuće efekte TPM, koji bi mogli biti vezani za predominantnu potentnost za GABA receptore. I drugi istraživači [31] su spekulirali da bi nepovoljan kognitivni učinak TPM mogao da bude posledica potenciranja GABA-ergične inhibicije, ali se ovako pojednostavljen model treba potvrditi i u dodatnim ispitivanjima [31].

Tragajući za rešenjem misterije pojave KNE kod nekih bolesnika sa epilepsijom i pri niskim dozama, u ranije objavljenim studijama pratili smo ulogu nekih od kliničkih karakteristika bolesnika sa epilepsijom. U prvoj studiji [34] viši depresivni skorovi bili su povezani sa slabijim uspehom bolesnika sa epilepsijom na merenju pažnje, egzekutivnih funkcija, verbalnog i vizuelnog pamćenja. U drugoj studiji raniji početak bolesti bio je povezan sa većim rizikom od pojave kognitivnih smetnji nakon uvođenja TPM [35]. Još jedna naša studija potvrdila je mogućnost nepovoljnog uticaja TPM na kogniciju bolesnika sa epilepsijom [45]. Dobijeni rezultati su pokazali da postoji povezanost uspeha u kontroli napada i pojave KNE nakon postizanja stabilne doze TPM od 200mg/dan. Kako se smanjivao broj napada tako su se remetile kognitivne funkcije bolesnika sa epilepsijom praćenih u studiji. Ovo nagoveštava da TPM istim mehanizmom ostvaruje pozitivno terapijsko dejstvo i nepovoljan uticaj na kogniciju osoba sa epilepsijom [45].

DUGOROČNI EFEKTI TPM NA KOGNICIJU

S obzirom da TPM postiže dobru kontrolu napada, a nepovoljan kognitivni profil značajno smanjuje korist od povoljnog učinka, postoji opravdano interesovanje za trajanjem kognitivnih smetnji nakon uvođenja leka. Raduju nalazi Majkowskog i saradnika iz velike (264 pojedinaca) multicentrične, duplo slepe, placebo kontrolisane 12-to nedeljne studije sa dozom TPM od 200 mg/dan koji je dodat karbamazepinu kod odraslih bolesnika sa farmakorezistentnom fokalnom epilepsijom. Autori su pokazali da su neželjeni efekati dodatne

terapije TPM prolazni, te sugerišu da se može očekivati njihovo smanjenje tokom kontinuirane terapije [46].

Podaci iz druge velike studije sprovedene na 701 bolesniku sa epilepsijom, pokazuju da su žalbe na kognitivne smetnje najčešći razlog za prestanak terapije TPM [3]. Najčešća žalba bila je psihomotorna usporenost. Ipak pacijenti su izabrali da nastave sa terapijom, sa delimičnim ili značajnim poboljšanjem kontrole napada i opšteg toka bolesti tokom terapije. Autori su zaključili da će većina bolesnika koji su lečeni TPM nastaviti sa terapijom duže od 6 meseci. Druge studije su pokazale da će nešto više od polovine bolesnika tretiranih TPM nastaviti sa terapijom duže od godinu dana [47], dok će trećina nastaviti sa lečenjem ovim lekom više od tri godine [48]. U poređenju sa drugim AEL, prekid terapije zbog neželjenih efekata češći je na TPM nego lamotriginu, gabapentinu ili tiagabinu [49].

ZAKLJUČAK

Povoljnim učinkom u kontroli epileptičkih napada, TPM je brzo posle uvođenja u kliničku praksu postao zanimljiv i poželjan izbor. Ipak, kliničko iskustvo i studije sa formalnom neuropsihološkom procenom pokazale su i njegovu drugu, lošu stranu. Visoka učestalost i širog opseg kognitivnih smetnji nakon uvođenja leka bili su najčešći razlog prestanka uzimanja leka. Većina studija je pokazala da visoke početne doze, brza titracija i primena u politerapiji povećavaju rizik od pojave KNE nakon uvođenja leka. Naše ranije objavljene studije su pokazale da depresija i raniji početak bolesti takođe mogu doprineti pojavi KNE čak i pri niskim dozama. Većina autora spekulirala je da su KNE topiramata posledica potenciranja inhibitornih neurotransmiterskih procesa, posebno u prefrontalnim regionima. Potenciranje GABA-ergične inhibicije jedan je od značajnih mehanizama dejstva TPM, te je sasvim verovatno da ovaj lek istim mehanizmima ostvaruje i povoljno antiepileptičko dejstvo i nepovoljan kognitivni uticaj, na šta ukazuju i naši nalazi o povezanosti kontrole napada i pojave KNE nakon uvođenja TPM. Iako je TPM nesporno povezan sa rizikom od pojave KNE, pojedine studije sugerišu reverzibilnost kognitivnih smetnji. Ovo, uz njegovu potvrđenu antiepileptičku potentnost, obavezuje istraživače da nastave da tragaju za faktorima rizika i mehanizmima nastanka KNE. Time će se olakšati definisanje profila bolesnika koji će od leka imati maksimalnu korist u kontroli epileptičkih napada uz odsutne ili prihvatljive neželjene pojave. Nadamo se da će naš pregled dati podstrek u deljem radu na ovom problemu.

LITERATURA

1. Cramer JA, Fisher R, Ben-Menachem E, et al. New antiepileptic drugs: comparison of key clinical trials. *Epilepsia* 1999;40: 590-600.
2. Khan A, Faught E, Gilliam F, et al. Acute psychotic symptoms induced by topiramate. *Seizure* 1999;8: 235-7.
3. Tatum WO, French JA, Faught E, et al.; PADS Investigators. Postmarketing experience with topiramate and cognition. *Epilepsia* 2001;42: 1134-40
4. Rosenfeld WE. Topiramate: a review of preclinical, pharmacokinetic, and clinical data. *Clin Ther* 1997;19: 1294-308.
5. Ketter TA, Post RM, Theodore WH. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology* 1999;53:53-67.

6. Dooley JM, Camfield PR, Smith E, et al. Topiramate in intractable childhood onset epilepsy: a cautionary note. *Can J Neurol Sci* 1999;26: 271-3.
7. Crawford P. An audit of topiramate use in a general neurology clinic. *Seizure* 1998;7: 207-11.
8. Jones MW. Topiramate: safety and tolerability. *Can J Neurol Sci* 1998;25: S13-5.
9. Bootsma HP, Ricker L, Diepman L, Gehring J, Hulsman J, Lambrechts D et al. Long-term effects of levetiracetam and topiramate in clinical practice: A head-to-head comparison. *Seizure*. 2008;17[1]:19-26.
10. Burton LA, Harden C. Effect of topiramate on attention. *Epilepsy Res* 1997;27: 29-32.
11. Mecarelli O, Piacenti A, Pulitano P, Vicenzini E, Rizzo C, Rinalduzzi S, et al. Clinical and electroencephalographic effects of topiramate in patients with epilepsy and healthy volunteers. *Clin Neuropharmacol* 2001; 24: 284-9.
12. Milošević N. Analiza faktora rizika za pojavu kognitivnih neželjenih efekata topiramata u terapiji epilepsije. Magistarska teza. Beograd, 2009.
13. Stretton J, Thompson PJ. Frontal lobe function in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2012; 98(1):1-13.
14. Milošević N. Analiza faktora rizika za pojavu poremećaja egzekutivnih funkcija kod bolesnika sa temporalnom lobarnom epilepsijom. Doktorska disertacija. Kosovska Mitrovica, 2014.
15. Reife RA, Pledger GW. Topiramate as adjunctive therapy in refractory partial epilepsy: pooled analysis of data from five double-blind, placebo-controlled trials. *Epilepsia* 1997; 38: 31-3.
16. Lee S, Sziklas V, Andermann F, Farnham S, Risse G, Gustafson M. The Effects of Adjunctive Topiramate on Cognitive Function in Patients with Epilepsy *Epilepsia*. 2003; 44: 339.
17. Thompson PJ, Baxendale SA, Duncan JS, et al. Effects of topiramate on cognitive function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69: 636-41.
18. Martin R, Kuzniecky R, Ho S, et al. Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology* 1999;52: 321-7.
19. Meador KJ, Loring DW, Vahle VJ, Ray PG, Verz MA, Fessler AJ, et al. Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and topiramate in healthy volunteers. *Neurology* 2005; 64: 2108-2114.
20. Kockelmann E, Elger ChE and Helmstaedter Ch. Cognitive profile of topiramate as compared with lamotrigine in epilepsy patients on antiepileptic drug polytherapy: relationships to blood serum levels and comedication. *Epilepsy & Behavior* 2004; 5: 716-721.
21. Blum D, Meador K, Biton V, Fakhoury T, Shneker B, Chung S et al. Cognitive effects of lamotrigine compared with topiramate in patients with epilepsy. *Neurology*. 2006;67[3]:400-6,
22. Aldenkamp AP, Baker G, Mulder OG, et al. A randomized observer-blind clinical study comparing the cognitive effects of topiramate versus valproate in a first-line add-on design. *Epilepsia* 1998;39: 188 9.
23. Aldenkamp AP, Baker G, Mulder OG, et al. A multicenter, randomized clinical study to evaluate the effect on cognitive function of topiramate compared with valproate as add-on therapy to carbamazepine in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2000;41: 1167-78.
24. K.J. Meador, D.W. Loring, J.F. Hulihan, M. Kamin and R. Karim, Differential cognitive and behavioral effects of topiramate and valproate. *Neurology*. 2003; 60[9]:1483-8.
25. Fritz N, Glogau S, Hoffmann J, Rademacher M, Elger CE and Helmstaedter C Efficacy and cognitive side effects of tiagabine and topiramate in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2005; 6: 373-381
26. Meador KJ. Cognitive Effects of Levetiracetam versus Topiramate. *Epilepsy Curr* 2008;8:64-5.
27. Bootsma HP, Aldenkamp AP, Hulsman J, Lambrechts D, Leenen L, Majoie M, The Effect of Antiepileptic Drugs on Cognition: Patient Perceived Cognitive Problems of Topiramate versus Levetiracetam in Clinical Practice. *Epilepsia*. 2006; 47: 24-7.
28. Gomer B, Wagner K, Frings L et al. The influence of antiepileptic drugs on cognition: a comparison of levetiracetam with topiramate. *Epilepsy Behav*. 2007;10:486-94.
29. Ortinski P. and Meador KJ. Cognitive side effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy & Behavior* 2004; 5: 60-65.
30. Guberman A, Neto W, Gassmann-Mayer C, et al. Low-dose topiramate in adults with treatment.resistant partial-onset seizures. *Acta Neurol Scand* 2002; 106:183-9.
31. Baeta E , Santana I, Castro G, Goncalves S, Goncalves T, Carmo I, et al. Cognitive effects of therapy with topiramate in patients with refractory partial epilepsy. *Rev Neurol* 2002; 16-30: 737 41.
32. Edwards KR, Potter DL, Wu SC, et al. Topiramate in the preventrtive treatment of episodic migraine: a combined analisys from pilot, double-blind, placebo-controlled triels. *CNS Spectr* 2003; 8: 428-32.
33. Bootsma HP, Coolen F, Aldenkamp AP et al. Topiramate in clinical practice: long-term experience in patients with refractory epilepsy referred to a tertiary epilepsy center. *Epilepsy Behav* 2004;5: 380-7.
34. Milošević N, Sokić D, Ristić A et al. Depresija kao faktor rizika za razvoj kognitivnih neželjenih efekata topiramata u terapiji epilepsije. *Praxis medica* 2009; Vol. 37; 65-68.
35. Milošević N, Nenadović M, Šternić N et al. Uloga uzrasta na početku epilepsije u pojavi kognitivnih poremećaja nakon uvođenja topiramata. *Praxis medica* 2012. Vol 41 [3-4]; 1-4.

36. Privitera M, Fincham R, Penry J, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1000-mg daily dosages. Topiramate YE Study Group. *Neurology* 1996;46: 1678-83.
37. Froscher W, Schier KR, Hoffmann M, Meyer A, May TW, Rambeck B, et al. Topiramate: a prospective study on the relationship between concentration, dosage and adverse events in epileptic patients on combination therapy. *Epileptic Disord.* 2005 Sep;7[3]:237-48.
38. Kwan P, Brodie MJ. Neuropsychological effects and antiepileptic drugs. *Lancet* 2001; 357: 216-222.
39. Binnie CD. Cognitive impairment during epileptiform discharges: is it ever justifiable to treat the EEG? *Lancet Neurol* 2003; 2: 725-730.
40. Petroff OA, Hyder F, Rothman DL, Mattson RH. Topiramate rapidly raises brain GABA in epilepsy patients. *Epilepsia* 2001;42: 543-8.
41. Aldenkamp AP, Baker G. A systematic review of the effects of lamotrigine on cognitive function and quality of life. *Epilepsy Behav* 2001;2: 85-91.
42. Aldenkamp AP, Bodde N. Behavior, cognition and epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2005;182:19-25.
43. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reaction. *J Exp Psychol* 1935;1, 643-62.
44. Roberts GM, Majoie HJ, Leenen LA, Bootsma HP, Kessels AG, Aldenkamp AP, et al. Ketter's hypothesis of the mood effects of antiepileptic drugs coupled to the mechanism of action of topiramate and levetiracetam. *Epilepsy Behav.* 2005; 6: 366-72.
45. Milošević N, Sokić D, Ristić A et al. Odnos efikasnosti topiramata u kontroli epileptičkih napada i pojave kognitivnih neželjenih efekata. *Praxis medica* 2010. Vol 38 [1-2]; 61-64.
46. Majkowski J, Neto W, Wapenaar R and Van Oene J. Time course of adverse events in patients with localization-related epilepsy receiving topiramate added to carbamazepine. *Epilepsia* 2005; 46: 648-53.
47. Kellet MW, Smith DF, Stockton PA, Chadwick DW. Topiramate in clinical practice: first year's postlicensing experience in a specialist epilepsy clinic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66: 759-63.
48. Lhatoo SD, Wong IC and Sander JW. Prognostic factors affecting long-term retention of topiramate in patients with chronic epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 388-43.
49. Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, et al. The new antiepileptic drugs: a systemic review of their efficacy and tolerability. *Epilepsia* 1997;38: 859-80.

ENGLISH

COGNITIVE FUNCTIONS OF PATIENTS WITH EPILEPSY TREATED BY TOPIRAMATE

Milošević Nenad^{1,2}, Biševac Boban³, Snežana Filipović Danić^{1,2}, Dejanović Mirjana¹, Mirić Marko¹, Milošević Jovana¹

¹Faculty of medicine, University of Prishtina, Kosovska Mitrovica, Serbia

²Clinical-hospital center Prishtina - Gračanica, Serbia

³Department of neurology, Clinical center Nis, Serbia

SUMMARY

Topiramate is a newer drug with a strong antiepileptic potential, but also with adverse effects, especially on cognitive functions. This review deals with the study covering the impact of topiramate on cognition in patients with epilepsy. The most common side effects are included somnolence, psychomotor slowing, difficulty in memory, concentration and attention disorder and problems with speaking. Most studies have shown that a high initial dose, rapid titration and application in polytherapy increase the risk of cognitive impairment after-introduction of topiramate. In addition, depression and early onset of the disease can also contribute to cognitive adverse effects, even at low doses of the drug. Although topiramate indisputably linked to the risk of interference cognitive impairments, some studies suggest their reversibility. This, together with high efficiency antiepileptic obliges researchers to continue searching for the risk factors and mechanisms of cognitive side effects in order to define the profile of patients who would be of maximum benefit of the drug in controlling seizures with absent or acceptable side effects.

Key words: Topiramate, cognitive functions, epilepsy.

TAKOTSUBO KARDIOMIOPATIJA

AUTORI

Vladan M Perić, Nenad G Relić

Medicinski fakultet Pristina, Kosovska Mitrovica

KORESPONDENT

VLADAN PERIĆ

Medicinski fakultet, Univerzitet u
Novom Sadu, Srbija

✉ pericvladan@yahoo.com

SAŽETAK

Takotsubo kardiomiopatiju prvi put je opisao Sato u Japanu, 1990. godine. Naziva se još i stres kardiomiopatija, „ampula“ kardiomiopatija, sindrom prolaznog apikalnog baloniranja, sindrom „slomljenog srca“ i takotsubu slična disfunkcija leve komore. Karakteriše se nalazom prolazne abnormalne pokretljivosti zida leve komore, bez značajne stenozе koronarnih arterija (<50% lumena), tipično praćene bolom u grudima, dinamičnim, reverzibilnim poremećajima ST-T segmenta i blagim povećanjem nivoa srčanih enzima. Ranije se smatralo da se ova bolest prevashodno javlja kod starijih žena, obično u menopauzi. Sa povećanjem znanja i iskustva o ovoj kardiomiopatiji, ona se sve češće dijagnostikuje i kod mlađih osoba svih uzrasta, pa i kod mlađih žena tokom trudnoće ili porođaja. Etiologija TK i dalje je nepoznata. Okidač za nastanak ovog sindroma je obično, ali ne uvek, intenzivni emocionalni ili fizički stres. Patogeneza je i dalje nedovoljno razjašnjena. Postoji više patogenetskih teorija, od kojih je najšire prihvaćena kateholaminska. Do sada je opisano sedam različitih tipova srčane disfunkcije, a najčešći su apikalna akinezija leve komore sa kompenzatornom bazalnom hiperkinezijom (klasičan oblik), akinezija srednjeg dela leve komore sa očuvanom sposobnošću kontrakcije u bazalnim i apikalnim regionima (MLV oblik), biventrikularna akinezija i izolovana disfunkcija desne komore. U radu su prikazana najnovija saznanja o ovoj kardiomiopatiji, sa etiopatogenetskog, kliničkog i terapijskog aspekta.

Ključne reči: Takotsubo kardiomiopatija, sindrom apikalnog baloniranja, bol u grudima, srčani enzimi.

UVOD

Takotsubo kardiomiopatija (TK) je relativno nova anomalija, koju je prvi put opisao Sato u Japanu, 1990. godine. Naziv ove kardiomiopatije potiče od morfoloških karakteristika srca pacijenata. Naime, oblik leve komore pacijenata sa ovom bolešću podseća na japanski ribolovački lonac koji se zove „takotsubo“, ima okruglo dno i uzak vrat, i koristi se za hvatanje hobotnica [1]. Takotsubo kardiomiopatija se još naziva i stres kardiomiopatija, „ampula“ kardiomiopatija, sindrom prolaznog apikalnog baloniranja, sindrom „slomljenog srca“ i takotsubu slična disfunkcija leve komore. Karakteriše se nalazom prolazne abnormalne pokretljivosti zida leve komore, bez značajne stenozе koronarnih arterija (<50% lumena), tipično praćene bolom u grudima, dinamičnim, reverzibilnim poremećajima ST-T segmenta i blagim povećanjem nivoa srčanih enzima [2].

Za TK je karakteristično da se dominantno javlja kod starijih žena, obično u menopauzi. U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) i Evropi objavljen je veliki broj savremenih studija o TK u kojima je oko 90% pacijenata bilo ženskog pola, starosti između 65 i 70 godina. Prosečna starost pacijenata sa TK u Japanu prema nedavno objavljenoj studiji je 74 godine, a kao jedan od mogućih razloga nešto veće prosečne starosti pacijenata u odnosu na Evropljane i stanovnike SAD-a navodi se dugovečnost japanske populacije. Međutim, kako se vremenom povećava znanje i iskustvo sa TK, broj novoob-

javljenih slučajeva kod mlađih osoba praktično svih uzrasta sa ovim sindromom sve je veći, tako da danas postoje objavljeni slučajevi TK kod mlađih žena tokom trudnoće ili porođaja, pa čak i kod dvogodišnje devojčice sa tumorom. Treba napomenuti da se ranije smatralo da je ovaj sindrom ekstremno redak kod muškaraca, a da se sada procenjuje da je oko 10% osoba sa TK muškog pola [3].

U poslednjoj deceniji, a pogotovo u poslednjih nekoliko godina, broj objavljenih radova o bolesnicima sa ovom kardiomiopatijom konstantno se povećava. Uprkos tome, još uvek ne postoje zvanični podaci o prevalenciji ovog sindroma u opštoj populaciji. Rezultati jednog istraživanja sprovedenog u SAD pokazuju da je 2008. godine TK dijagnostikovana kod 6 837 pacijenata, od ukupno 33 506 402 hospitalizovana bolesnika. Korišćenjem podataka o proceni broja stanovnika SAD iste godine, izračunato je da je ukupna učestalost TK 5.2 slučaja na 100.000 stanovnika za žene i 0.6 slučaja na 100.000 stanovnika za muškarce. Od ukupno 6 837 bolesnika kod kojih je dijagnostikovana TK, bilo je 6 178 (90,4%) žena i 659 (9,6%) muškaraca. Primećeno je i da je veća učestalost TK kod belaca u odnosu na afroamerikance i osobe hispano porekla [4]. Smatra se da između 1% i 2% pacijenata koji se prime u bolnicu zbog sumnje na akutni koronarni sindrom ima TK [5], kao i da je prevalenca TK kod pacijenata sa STEMI infarktom miokarda 2% [6].

Etiologija TK i dalje je nepoznata. Okidač za nastanak ovog sindroma je obično, ali ne uvek, intenzivni emocionalni ili fizički stres kao npr. smrt nekog od članova porodice, ili prijatelja, pogotovo ukoliko je neočekivana, rat, prirodne katastrofe, nasilje u kući, iscrpljujući rad, kockarski gubici, astmatični napad, endoskopija želuca, hirurške procedure, gubitak posla ili bavljenje nekim poražavajućim zanimanjem. Patogenetski mehanizam nastanka TK još uvek je nedovoljno razjašnjen. Postoji nekoliko teorija koje objašnjavaju patogenezu ovog sindroma:

Kateholaminska teorija

Učešće adrenergičke kaskade u nastanku TK trenutno je najšire prihvaćena teorija. Naime, fizički ili emocionalni stres dovodi do oslobađanja velike količine kateholamina, koji deluju na α i β adrenergičke receptore u miokardu i dovode do poremećaja pokretljivosti i remodelovanja leve komore [7]. Vitštajn i saradnici navode da je nivo kateholamina (adrenalina, noradrenalina i dopamina) u plazmi kod pacijenata sa TK 2 do 3 puta veći u odnosu na nivo kateholamina u plazmi kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda klase III po Killip-u, a 7 do 34 puta veći u odnosu na normalne vrednosti kateholamina u plazmi. Takođe, i inicijalni nivoi dihidroksifenilalanina, dihidroksifenilglikola i dihidroksifenilacetilne kiseline u plazmi pacijenata sa TK bili su oko dva puta viši u odnosu na vrednosti ovih supstanci u plazmi pacijenata sa infarktom miokarda, i dva do tri puta viši u odnosu na normalne vrednosti. Histološki, kateholamini su povezani sa "contraction band" nekrozom, jedinstvenom formom oštećenja miocita, koju karakterišu prekomerno kontrahovane sarkomere, guste, poprečne eozinofilne trake i intersticijalni mononuklearni inflamatorni odgovor koji je različit u odnosu na polimorfonuklearnu inflamaciju, karakterističnu za infarkt miokarda. Nalazi biopsije kod njihovih pacijenata su u skladu sa kateholaminskim oštećenjem miocita - četiri od pet pacijenata imalo je mononuklearne inflamatorne infiltrate, dok je peti pacijent imao obimnu "contraction band" nekrozu. Sve ovo govori u prilog povećane sinteze kateholamina, povećanog ponovnog preuzimanja kateholamina od strane neurona i povećanog neuronalnog metabolizma [8]. Abraham i saradnici objavili su rad u kojem opisuju pojavu TK kod devet pacijenata nakon intravenskog davanja kateholamina i agonista β -adrenergičkih receptora (adrenalina ili dopamina), što takođe govori u prilog ovoj teoriji [9]. Redfors i saradnici sproveli su studiju u kojoj su ispitivali da li intraperitonealno ubrizgavanje različitih kateholamina pacovima dovodi do pojave različitih tipova TK. Ovo ispitivanje sprovedeno je na 255 pacova, kojima su dati izoprenalin (agonista β_1 i β_2 adrenergičkih receptora), adrenalin (agonista α , β_1 i β_2 adrenergičkih receptora), noradrenalin (agonista α i β_1 adrenergičkih receptora), dopamin (agonista α , β_1 i β_2 adrenergičkih receptora) ili fenilefrin (agonista α adrenergičkih receptora). Kod svih pacova je registrovana takotsubu slična disfunkcija srca što ukazuje da kateholamini, nezavisno od tipa, imaju važnu ulogu u nastanku ovog sindroma [10]. Mehanizam koji povezuje simpatičku stimulaciju i oštećenje srca je nepoznat. Jedna mogućnost je pojava ishemijske koja nastaje kao posledica spazma epikardijalnih koronarnih arterija.

Povećan tonus simpatikusa koji nastaje kao posledica mentalnog stresa može prouzrokovati vazokonstrikciju i kod osoba bez koronarne bolesti. Alternativni mehanizam je mikrovaskularni spazam. Abnormalni koronarni protok krvi u odsustvu opstruktivne bolesti već je uočen kod pacijenata sa srčanom disfunkcijom koja je uzrokovana stresom. Treći mogući mehanizam kateholaminima posredovanog oštećenja srca je direktno oštećenje miocita. Povišeni nivoi kateholamina smanjuju vijabilnost miocita tako što putem cAMP-a dovode do povećanog ulaska kalcijuma u miocite. Kateholamini su takođe potencijalni izvor slobodnih radikala kiseonika (SRK), a eksperimentima na životinjama utvrđeno je da SRK izazivaju povrede miocita koje se mogu smanjiti upotrebom antioksidanata [8]. Lion i saradnici pretpostavljaju da TK nastaje kao posledica direktnog dejstva visokih nivoa cirkulišućeg adrenalina na miokard komora. Naime, oni smatraju da visok nivo cirkulišućeg adrenalina predstavlja okidač za promenu intracelularnog signalnog puta u kardiomiocitima komora, sa Gs proteinske na Gi proteinsku signalizaciju preko β_2 -adrenergičkih receptora. Iako ovaj prelaz na β_2 -adrenoreceptorsku Gi proteinsku signalizaciju štiti od proapoptičnih efekata intenzivne aktivacije β_1 -adrenoreceptora, on je takođe i negativno inotropan. Ovaj efekat je najveći u predelu vrha srca jer je u ovom delu i najveća gustina β -adrenoreceptora, što objašnjava regionalnu prirodu patoloških promena koje nastaju kao rezultat visokih nivoa adrenalina nakon stresnih stimulusa. Promena intracelularnog signalnog puta je reverzibilna i kada se nivo cirkulišućeg adrenalina vrati na normalne vrednosti, ponovo se aktivira Gs proteinska signalizacija unutar ćelija, čime se objašnjava ponovno "vraćanje" normalne funkcije leve komore i pokretljivosti vrha srca nakon nekoliko dana ili nedelja [11].

Teorija oksidativnog stresa

Oksidativni stres može da dovede do nekroze miokarda, remodelovanja i poremećaja kontraktilnosti srčanog mišića. Redukcijom kiseonika nastaju reaktivni međuprodukti, kao što su reaktivni oblici kiseonika koji mogu prouzrokovati oštećenje ćelija. Reaktivni oblici kiseonika oštećuju ćelije tako što menjaju redoks stanje regulatornih proteina. Danas postoje i dokazi da reaktivni oblici kiseonika regulišu funkciju kalcijumskih kanala. Poremećaji u homeostazi kalcijuma prouzrokuju aritmije srca, poremećaje kontraktilnosti i remodelovanje srca. Boli je predložio tri glavna mehanizma oštećenja srca: 1) stvaranje kiseoničkih radikala, 2) hiperkalcemija, 3) razdvajanje ekscitacije i kontrakcije zbog neadekvatnog otpuštanja kalcijuma iz sarkoplazminog retikuluma. Treba napomenuti da ove tri hipoteze nisu u potpunosti odvojene i mogu predstavljati različite korake istog patofiziološkog procesa [6]. Primećena je povezanost između oksidativnog stresa i kardiovaskularne patologije u nekoliko kardiovaskularnih bolesti kao što su: aterosklerotska bolest srca, dijabetična kardiomiopatija i ishemijsko/reperfuziono oštećenje srca. Veza između oksidativnog stresa i miokarda uočena je i kod pacijenata koji se podvrgavaju bajpas operaciji srca, kod kojih je utvrđeno da je akumulacija oksidovanog glutationa u negativnoj korelaciji sa funkcionalnim oporavkom miokarda. Trenutno se odnos oksidovanog i redukovanog glutationa koristi kao marker oksidativnog stresa, sa obzirom na činjenicu da je redukovani glutation, tripeptid koji sadrži slobodnu tiol grupu, jedan od najvažnijih "čistača" re-

dukovanih oblika kiseonika u srcu [12]. Eksperimenti vršeni na pacovima pokazali su da stres imobilizacija doводи do pojave TK. Korišćenjem reverzne transkripcije lančane reakcije polimerizacije, histohemijske i imunohistohemijske in situ hibridizacije utvrđeno je da dolazi do ushodne regulacije hem oksigenaze-1 u makrofagima srca i aorte nakon imobilizacionog stresa. Smatra se da hem oksigenaza-1 štiti kardiovaskularni sistem od oksidativnog stresa. Shodno tome, ushodna regulacija hem oksigenaze-1 nastaje kao odgovor na povećani oksidativni stres. Dodatnim eksperimentima na ovim animalnim modelima utvrđeno je da je ushodna regulacija hem oksigenaze-1 u makrofagima srca i aorte antagonizovana blokatorima adrenoreceptora. Ovo govori u prilog tome da blokatori adrenoreceptora štite kardiovaskularni sistem od oksidativnog stresa [13].

Teorija deficijencije estrogena

Pojedine studije ukazuju da nizak nivo estrogena u menopauzi može biti uključen u patogenezu TK. Ooforektomija, pogotovo pre menopauze doводи do naglog smanjenja nivoa endogenog estrogena i proizvodnje androgena [14]. Suplementacija estrogena sprečava disfunkciju leve komore prouzrokovanu emocionalnim stresom kod ovariektomisanih ženki pacova i smanjuje kateholaminski odgovor na psihološki stres kod žena u perimenopauzi i kod starijih muškaraca sa hipogonadizmom. Osim toga, estrogen sprečava ushodnu regulaciju B1-adrenergičkih receptora kod ovariektomisanih životinja. Sve ovo ukazuje da estrogen može da smanji aktivnost simpatičkog nervnog sistema, kao i da suprimira reaktivnost srca na dejstvo kateholamina. Nedostatak estrogena mogao bi da dovede do suprotnih efekata, odnosno da poveća osetljivost miokarda na dejstvo simpatičkog nervnog sistema [15]. Međutim, nedavna istraživanja pokazuju da se TK javlja uprkos hormonalnoj supstitucionoj terapiji, što sugerise da sama hipoestrogenemija ipak, verovatno nema glavnu ulogu u patofiziologiji ove bolesti. Pored toga, rezultati jedne studije pokazuju da žene kojima je urađena ooforektomija nemaju teži tok i goru prognozu TK, vać, nasuprot tome, imaju manju verovatnoću smrtnog ishoda u toku bolesti i u manjem procentu je kod njih neophodna mehanička ventilacija [14]. Upoređivanjem nivoa polnih hormona kod žena sa TK, žena iste starosti sa infarktomiokarda (IM) i žena sa bolom u grudima, kod kojih je koronarografski utvrđeno da nemaju značajnu stenozu koronarnih arterija (kontrolna grupa) utvrđeno je da je u toku akutnog događaja nivo estrogena u plazmi žena sa TK značajno veći u odnosu na nivo estrogena kod žena sa IM i žena iz kontrolne grupe, pri čemu nema razlike u koncentraciji ostalih polnih hormona (progesterona, luteinizirajućeg hormona i folikulostimulišućeg hormona). Viša koncentracija estrogena u toku akutnog događaja možda je izvršila ateroprotektivan efekat na srce i time "skrenula" odgovor na stres na TK, a ne na IM koji ima goru prognozu. Posle šestogodišnjeg praćenja, nivo estrogena i progesterona u plazmi kod žena sa TK bio je značajno niži u odnosu na nivo u toku same bolesti, dok se nivoi gonadotropnih hormona nisu značajnije menjali tokom perioda praćenja. Pored toga, nivo progesterona kod žena sa TK bio je niži nakon šestogodišnjeg praćenja u odnosu na žene sa IM i žene iz kontrolne grupe, a isti trend je registrovan i za nivo estrogena [16].

Teorija prolaznog spazma koronarnih arterija

Okluzija epikardnih arterija zbog spazma može prouzrokovati "ošamućenost" miokarda i dovesti do razvoja tranzitorne disfunkcije leve komore. Da bi se objasnile difuzne abnormalnosti u pokretljivosti zida koje daju levoj komori neobičan oblik, neophodno je da dođe do spazma više koronarnih arterija, jer spazam jedne epikardne arterije ne može nikada da da tipičnu apikalnu balonizaciju koja se viđa u ovom sindromu [17]. Sato i saradnici, koji su uveli termin TK, 1990. i 1991. godine opisali su poremećenu funkciju leve komore kao "ošamućenost" miokarda uzrokovanu spazmom više koronarnih arterija. Opisali su pet pacijenata sa kliničkom slikom IM, bez aterosklerotične opstruktivne stenozе koronarnih arterija. Dva od pet pacijenata imala su spontani, difuzni spazam više koronarnih arterija, a kod dva od preostala tri pacijenta autori su mogli da izazovu spazam koronarnih arterija nakon primene ergonovina. Međutim, spontani spazam više epikardnih koronarnih arterija nije dosledan nalaz kod pacijenata sa TK i prijavljen je kod samo 2% pacijenata sa TK. Vazospazam više koronarnih arterija može biti izazvan nakon primene acetilholina kod samo 21% pacijenata sa TK u jednoj i 28,6% pacijenata sa TK u drugoj studiji [18]. U studiji koju su sprovedeli Abe i saradnici koronarni vazospazam je izazvan nakon primene ergonovina kod samo 14% pacijenata [19]. Dugotrajna elevacija ST segmenta (od nekoliko sati do nekoliko dana) i blago povišen nivo biomarkera infarkta miokarda nisu u skladu sa teškom ishemijskom izazvanom spazmom više koronarnih arterija [18]. Pored toga, izgleda malo verovatno da spazam više epikardnih arterija uzrokuje ove promene, sa obzirom na relativno odsustvo spontanog vazospazma na koronarografiji tokom akutne faze ovog sindroma [17].

Inflamatorna teorija

Jedno vreme se smatralo da zapaljenje može imati ulogu u nastanku TK, jer je biopsijom srca devet osoba sa ovim sindromom utvrđeno prisustvo fokalnih područja T-limfocitne i makrofagne infiltracije [20]. Međutim, rezultati novijih studija pokazali su da biopsijom srca i nalazima magnetne rezonance nisu pronađeni znakovi miokarditisa kod osoba sa TK [21]. Takođe, u četiri studije su sprovedena opsežna ispitivanja ukupno 15 pacijenata sa TK i ni kod jednog pacijenta nisu pronađeni znaci miokarditisa, kao ni antivirusna antitela [22].

Genetska predispozicija

Sve je veći broj istraživanja koja imaju za cilj da ispitaju genetsku osnovu osoba sa TK, odnosno da utvrde da li postoji genetska predispozicija za nastanak ovog sindroma. Trenutno su u toku studije koje analiziraju varijabilnost alela i gensku ekspresiju kateholaminskih receptora, regulatora i transdjusera i njihov uticaj na pojavu TK [7]. Predložena je i teorija kojom se dominantna pojava TK kod žena može objasniti mogućom mutacijom koja je odgovorna za sindrom fragilnog X hromozoma i kardiovaskularne bolesti, pod nazivom FMR1 [23].

TIPOVI TAKOTSUBO KARDIOMIOPATIJE

Do sada je opisano sedam različitih tipova srčane disfunkcije, navedenih u tabeli 1.

Tabela 1. Tipovi TK [24]

1.	Apikalna akinezija leve komore sa kompenzatornom bazalnom hiperkinezijom predstavlja klasičan oblik TK
2.	Akinezija srednjeg dela leve komore sa očuvanom sposobnošću kontrakcije u bazalnim i apikalnim regionima (MLV oblik TK)
3.	Bazalna akinezija leve komore sa apikalnom hiperkinezijom (obrnuti Takotsubo)
4.	Globalna hipokinezija leve komore
5.	Biventrikularna akinezija
6.	Izolovana disfunkcija desne komore
7.	Izolovana akinezija bočnog zida leve komore

Najčešći oblik TK je klasičan oblik, koji se karakteriše apikalnom akinezijom leve komore praćenom kompenzatornom bazalnom hiperkinezijom [24]. Međutim, poslednjih godina se sve više objavljuju radovi u kojima se opisuju pacijenti koji imaju atipične oblike TK, pre svega biventrikularnu akineziju i izolovanu disfunkciju desne komore. Procenjuje se da je disfunkcija desne komore prisutna kod 25% do 42% osoba sa dijagnostikovanim TK [25], a da je učestalost MLV oblika TK između 4% i 40%. Bazalna akinezija leve komore sa apikalnom hiperkinezijom je retka i viđa se kod 1 do 3% pacijenata sa TK [26].

KLINIČKA SLIKA

Klinička slika bolesnika sa TK veoma je slična kliničkoj slici pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (AKS). Kod 50% do 60% pacijenata sa TK javlja se bol u grudima u miru, koji ima karakteristike anginoznog bola. Dispneja takođe može biti inicijalni simptom kod pacijenata sa TK, dok su sinkopa i srčani zastoj izvan bolnice retki [27]. Elektrokardiografske promene se često registruju - kod 30% do 50% pacijenata sa ovim sindromom javlja se elevacija ST segmenta, posebno u prednjim odvodima, inverzije T talasa su nešto ređe i viđaju se kod oko 40% pacijenata, dok su produženi QT interval i patološki Q talasi retki. Može doći i do minimalnog porasta nivoa srčanih enzima u plazmi i prolaznog poremećaja pokretljivosti zida srca. Kardiogeni šok i komorske aritmije su česte komplikacije ovog sindroma [6]. Pored toga, kod pacijenata sa TK često dolazi do razvoja kongestivne srčane insuficijencije. Jedinstvena karakteristika TK jeste da njenoj pojavi kod oko dve trećine pacijenata prethodi intenzivan emocionalni ili fizički stres. Treba napomenuti da se ovaj okidač ne može identifikovati kod svih bolesnika, uprkos pažljivo uzetoj anamnezi i analizi događaja pre nastanka ovog sindroma, pa samim tim njegovo odsustvo ne isključuje dijagnozu [27].

Laboratorijski nalazi

Obično postoji blag porast nivoa kreatin kinaze MB (CKMB) i troponina I i T u plazmi pacijenata sa TK. Kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda nivoi ovih enzima u plazmi su značajno viši zbog oštećenja ćelijske membrane miocita prouzrokovanog akutnom nekrozom miokarda.

Moždani natriuretski peptid (BNP) ima patofiziološki značaj kao srčani hormon u kongestivnoj srčanoj insuficijenciji. Povišene koncentracije ovog peptida u plazmi predstavljaju marker disfunkcije leve komore. Stvaranje

i oslobađanje BNP-a je u vezi sa distenzijom komora sa ili bez miocitne nekroze. Takotsubo kardiomiopatija je bolest koja se pre svega karakteriše distenzijom komora (najčešće leve komore) i odlikuje se reverzibilnom disfunkcijom srca bez nekroze, pa je samim tim povećanje nivoa BNP-a u plazmi pacijenata sa ovom bolešću znatno veće u poređenju sa povećanjem nivoa oba troponina i CKMB. Prema tome nivoi BNP-a u plazmi pacijenata sa TK su obično znatno viši od nivoa BNP-a u plazmi pacijenata sa infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta (STEMI), pa se na osnovu nivoa BNP-a, oba troponina i CKMB može razlikovati TK od STEMI [28].

DIJAGNOZA I PRIMENA VIZUALIZACIONIH METODA

Diferencijalno dijagnostički TK treba uvek uzeti u obzir kod pacijenata sa karakteristikama akutnog IM i smanjenom funkcijom leve komore u odsustvu značajne koronarne arterijske bolesti srca. Dijagnostički kriterijumi Mejo klinike za TK (prikazani u tabeli 2) predloženi su jer ne postoji dijagnostički test za ovo stanje. Sva četiri kriterijuma treba da budu ispunjena da bi se postavila dijagnoza. Sa obzirom na to da se svakim danom razumevanje ovog sindroma poboljšava, dijagnostički kriterijumi su evoluirali. Trenutni dijagnostički kriterijumi su ažurirani tako da uključuju neurokardiogeno „ošamućivanje“ usled intrakranijalnog krvarenja, jer se sve više prepoznaje da ovo stanje ima iste karakteristike kao TK. Sa obzirom na to da se TK može javiti kod mlađih žena, ređe kod muškaraca, i u odsustvu stresnog okidača, starost, pol i postojanje stresnog okidača nisu uključeni kao dijagnostički kriterijumi [29].

Tabela 2. Dijagnostički kriterijumi Mejo klinike za TK [29].

1.	Prolazna hipokinezija, akinezija ili diskinezija srednjeg dela leve komore sa ili bez apikalnog zahvatanja; regionalne abnormalnosti pokretljivosti zida proširene izvan prostora koji vaskularizuje jedna epikardna arterija; stresni okidač je često, ali ne uvek prisutan
2.	Odsustvo opstruktivne koronarne bolesti ili angiografskog dokaza akutne rupturiranja plaka
3.	Nove elektrokardiografske promene (elevacija ST segmenta i/ili inverzija T talasa) ili blag porast nivoa srčanog troponina
4.	Odsustvo miokarditisa i feohromocitoma
<p>Postoje retki izuzeci od ovih kriterijuma, kao što su na primer pacijenti kod kojih je regionalna abnormalnost pokretljivosti zida ograničena na prostor koji vaskularizuje jedna epikardna arterija</p> <p>Moguće je da se kod pacijenta sa opstruktivnom koronarnom aterosklerozom razvije i TK. Međutim, ovo je veoma retko, možda i zbog toga što se ovi slučajevi pogrešno dijagnostikuju kao akutni koronarni sindrom</p>	

Kateterizacija srca je još uvek neophodna za definitivno razlikovanje TK i akutnog koronarnog sindroma. Treba da se sprovede kao urgentna procedura kod pacijenata sa akutnim bolom u grudima i elevacijom ST segmenta, a poželjno je da se u svim drugim slučajevima sprovede u roku od 48 sati od pojave prvih simptoma. Najčešće je nalaz koronarografije kod pacijenata sa TK normalan. Međutim, kod nekih pacijenata se registruje blaga do umerena koronarna

bolest, gde stenoza može, ali ne mora biti hemodinamski značajna, ali je (po definiciji) nedovoljna da objasni stepen i oblik akutne disfunkcije leve komore. Invazivna evaluacija pacijenata sa TK treba da uključi i ventrikulografiju leve komore (ako nije kontradikovana) kako bi se potvrdila abnormalnost u pokretljivosti zida leve komore i odmah isključila pridružena mitralna regurgitacija, koja ima veliki prognostički značaj. Ovako se obično potvrđuje dijagnoza TK [30].

Rana procena sistolne funkcije leve komore, koronarografijom ili ehokardiografijom, veoma je bitna za postavljanje dijagnoze. Ehokardiografijom se uočavaju karakteristične abnormalnosti u pokretljivosti zida, uključujući apikalnu hipokineziju ili akineziju i bazalnu hiperkineziju. Pored toga, može se videti tromba u jednoj od komora, dinamička opstrukcija izlaznog trakta leve komore, mitralna regurgitacija, kao i proširenje i disfunkcija desne komore. Ehokardiografija je takođe korisna u praćenju oporavka, koji tipično traje 6 do 8 nedelja, a vrlo često i mnogo kraće [31].

Magnetna rezonanca (MR) srca omogućava dobijanje kompletnih i detaljnih informacija o strukturnom stanju srca i može pomoći da se TK razlikuje od akutnog koronarnog sindroma. Pored toga, MR omogućava dodatne uvide u patofiziološke mehanizme bolesti i preciznu kvantifikaciju volumena komora i njihovih funkcija. Prednost MR je i ta što omogućava kompletnu vizualizaciju komora u glavnim osama, pa se mogu precizno uočiti abnormalnosti u pokretljivosti zida srca i na taj način razlikovati tipovi TK. Kod pacijenata kod kojih je prisutna akinezija većeg dela leve komore postoji rizik za nastanak tromba u vrhu leve komore. U ovim slučajevima kontrastna magnetna rezonanca srca može biti korisna sa obzirom na superiorne mogućnosti otkrivanja tromba i vizualizacije vrha srca. Jedinstvena sposobnost MR srca je uočavanje karakteristika srčanog tkiva tokom akutnih srčanih promena koje nastaju kod pacijenata sa TK. Karakterističan nalaz na kratkoj T1 sekvenci MR srca kod pacijenata sa TK je edem hipokinetskog dela leve komore, sa visokim intenzitetom signala, koji ukazuje na difuznu ili transmuralnu distribuciju. Edem je ograničen na delove komore i ukazuje na abnormalnosti u pokretljivosti zida srca, pri čemu područje sa poremećenom pokretljivošću zida nije ograničeno na teritoriju koju vaskularizuje jedna epikardna arterija. Ovo je od značaja u razlikovanju TK od akutnog IM, kod kojeg je edem obično lokalizovan transmuralno ali uvek koherentno sa vaskularnom distribucijom. Kod pacijenata sa akutnim miokarditisom nalaz na kratkoj T1 sekvenci MR srca je sličan, i karakteriše se visokim intenzitetom signala u zidu komore, ali je signal heterogeno rasprostranjen i često ograničen na srednji ili subepikardni sloj zida komore i često se viđa u donje-lateralnim segmentima leve komore. Tako, MR srca može biti korisna u često teškoj diferencijalnoj dijagnostici kod pacijenata sa sumnjom na TK [30].

Metode nuklearne medicine se takođe uspešno primenjuju u razlikovanju TK i akutnog koronarnog sindroma i pokazuju neslaganje između normalne perfuzije i smanjenog preuzimanja 18F- fluoro-2-dezoksiglukoze (FDG) kod pacijenata sa TK. Ova povezanost je poznata kao „neslaganje inverznog protoka metabolizma“ i predstavlja prolazni metabolički poremećaj na ćelijskom nivou. Pored toga, slike dobijene

pozitronskom emisionom tomografijom, koristeći kvantitativnu analizu, potvrđuju poremećen miokardni protok krvi u disfunkcionalnim segmentima leve komore u akutnoj fazi, zajedno sa jasnim smanjenjem koronarne rezerve protoka nakon vazodilatatornog stimulusa. Ove promene miokardnog protoka krvi se u potpunosti vraćaju na normalne vrednosti u toku perioda praćenja [32]. U dijagnostici TK koristi se i jodo-123-metajodobenzilguanidin (123I-MIBG) scintigrafija. Karakterističan scintigrafski nalaz kod pacijenata sa TK je smanjeno preuzimanje 123I-MIBG u oblastima „ošamućenog“ miokarda [6].

LEČENJE

Sa obzirom na to da je klinička slika pacijenata sa TK veoma slična kliničkoj slici pacijenata sa AKS, u inicijalnom lečenju treba primeniti inhalaciju kiseonikom, dati heparin intravenski, aspirin i β blokatore. Kada se postavi dijagnoza TK, može se prekinuti primena aspirina ukoliko ne postoji koronarna bolest srca. Heparin treba ordinirati intravenski i nakon postavljanja dijagnoze TK, kako bi se sprečio nastanak tromba u vrhu leve komore. Sa istim ciljem se može davati i varfarin, sve dok ne dođe do rezolucije abnormalnosti u pokretljivosti zida vrha srca. Trombolitičku terapiju ne treba ordinirati, jer ona nije korisna kod ovih pacijenata, a može dovesti do pojave komplikacija sa krvarenjem. Treba voditi računa o pogoršanju srčane insuficijencije ili koronarnog spazma nakon inicijalne terapije. β blokatori mogu biti korisni u prevenciji akutnih komplikacija kao što su kardiogeni šok, komorske aritmije i rupture komora. Smatra se i da primena inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima ili blokatora angiotenzin II receptora tipa 1 može biti korisna u periodu kada postoji abnormalnost u pokretljivosti zida srca [33].

PROGNOZA

Pacijenti sa TK generalno imaju dobru prognozu. Kod 96% pacijenata sa ovom bolešću očekuje se potpun oporavak [34], a u većini slučajeva bolest se spontano povlači u roku od nekoliko dana do nekoliko nedelja [33]. Stopa mortaliteta u bolnici varira i kreće se između 1% i 2% [34]. Kod osoba koje su se u potpunosti oporavile stopa dugoročnog preživljavanja je slična kao kod osoba istog pola i starosti koje nisu imale TK. Ponovna pojava bolesti je retka- prosečna godišnja stopa recidiva je 2.9% u toku prvih nekoliko godina nakon prvog događaja, a kasnije pada na 1.3% godišnje [35].

LITERATURA

1. Silva C, Gonçalves A, Almeida R, Dias P, Araújo V, Gavina C, Maciel MJ. Transient left ventricular ballooning syndrome. *Eur J Intern Med.* 2009;20(5):454-6.
2. Haghi D, Athanasiadis A, Papavassiliu T, Suselbeck T, Fluechter S, Mahrholdt H, Borggrefe M, Sechtem U. Right ventricular involvement in Takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2006;27(20):2433-9.
3. Sharkey SW, Maron BJ. Epidemiology and clinical profile of Takotsubo cardiomyopathy. *Circ J.* 2014;78(9):2119-28.
4. Deshmukh A1, Kumar G, Pant S, Rihal C, Murugiah K, Mehta JL. Prevalence of Takotsubo cardiomyopathy in the United States. *Am Heart J.* 2012;164(1):66-71.
5. Yerasi C, Koifman E, Weissman G, Wang Z, Torguson R2, Gai J, Lindsay J, Satler LF, Pichard AD, Waksman R, Ben-Dor I. Impact of triggering event in outcomes of stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2016; (Epub ahead of print).
6. Roshanzamir S, Showkathali R. Takotsubo cardiomyopathy a short review. *Curr Cardiol Rev.* 2013;9(3):191-6.
7. Coupez E, Eschaliere R, Pereira B, Pierrard R, Souteyrand G, Clerfond G, Citron B, Lusson JR, Mansencal N, Motreff P. A single pathophysiological pathway in Takotsubo cardiomyopathy: Catecholaminergic stress. *Arch Cardiovasc Dis.* 2014;107(4):245-52.
8. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, Wu KC, Rade JJ, Bivalacqua TJ, Champion HC. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med.* 2005;352(6):539-48.
9. Abraham J, Mudd JO, Kapur NK, Klein K, Champion HC, Wittstein IS. Stress cardiomyopathy after intravenous administration of catecholamines and beta-receptor agonists. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(15):1320-5.
10. Redfors B, Ali A, Shao Y, Lundgren J, Gan LM, Omerovic E. Different catecholamines induce different patterns of takotsubo-like cardiac dysfunction in an apparently afterload dependent manner. *Int J Cardiol.* 2014;174(2):330-6.
11. Lyon AR, Rees PS, Prasad S, Poole-Wilson PA, Harding SE. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy--a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008;5(1):22-9.
12. Kurian GA, Rajagopal R, Vedantham S, Rajesh M. The Role of Oxidative Stress in Myocardial Ischemia and Reperfusion Injury and Remodeling: Revisited. *Oxid Med Cell Longev.* 2016; (Epub ahead of print).
13. Ueyama T, Kawabe T, Hano T, Tsuruo Y, Ueda K, Ichinose M, Kimura H, Yoshida K. Upregulation of heme oxygenase-1 in an animal model of Takotsubo cardiomyopathy. *Circ J.* 2009;73(6):1141-6.
14. Dias A, Franco E, Figueredo VM, Hebert K. Can previous oophorectomy worsen the clinical course of takotsubo cardiomyopathy females? Age and gender-related outcome analysis. *Int J Cardiol.* 2014;177(3):1134-6.
15. Delmas C, Lairez O, Mulin E, Delmas T, Boudou N, Dumonteil N, Biendel-Picquet C, Roncalli J, Elbaz M, Galinier M, Carrié D. Anxiodepressive disorders and chronic psychological stress are associated with Tako-Tsubo cardiomyopathy- New Physiopathological Hypothesis. *Circ J.* 2013;77(1):175-80.
16. Brenner R, Weilenmann D, Maeder MT, Jörg L, Bluzaitte I, Rickli H, De Pasquale G, Ammann P. Clinical characteristics, sex hormones, and long-term follow-up in Swiss postmenopausal women presenting with Takotsubo cardiomyopathy. *Clin Cardiol.* 2012;35(6):340-7.
17. Sansen V, Holvoet G. Takotsubo cardiomyopathy presenting as multivessel coronary spasm syndrome: case report and review of the literature. *Acta Cardiol.* 2007;62(5):507-11.
18. Y-Hassan S. Acute cardiac sympathetic disruption in the pathogenesis of the takotsubo syndrome: a systematic review of the literature to date. *Cardiovasc Revasc Med.* 2014;15(1):35-42.
19. Abe Y, Kondo M, Matsuoka R, et al. Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. *J Am CollCardiol* 2003; 41:737-42.
20. Nef HM, Mollmann H, Kostin S, et al. Tako-Tsubo cardiomyopathy: intraindividual structural analysis in the acute phase and after functional recovery. *Eur Heart J.* 2007;28(20):2456-64.
21. Shoukat S, Awad A, Nam DK, et al. Cardiomyopathy with inverted tako-tsubo pattern in the setting of subarachnoid hemorrhage: a series of four cases. *Neurocrit Care* 2013;18:257-60.
22. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonn E. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J.* 2006;27(13):1523-9.
23. Kleinfeldt T, Schneider H, Akin I, et al. Detection of FMR1-gene in Takotsubo cardiomyopathy: a new piece in the puzzle. *Int J Cardiol* 2009;137:81-3.
24. Shao Y, Redfors B, Lyon AR, Rosengren A, Swedberg K, Omerovic E. Trends in publications on stress-induced cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2012;157 (3):435-6.
25. Daoko J, Rajachandran M, Savarese R, Orme J. Biventricular takotsubo cardiomyopathy: case study and review of literature. *Tex Heart Inst J.* 2013;40 (3):305-11.
26. Kato K, Kitahara H, Fujimoto Y, Sakai Y, Ishibashi I, Himi T, Kobayashi Y. Prevalence and Clinical Features of Focal Takotsubo Cardiomyopathy. *Circ J.* 2016; (Epub ahead of print).
27. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2008;155(3):408-17.

28. Ono R, Falcão LM. Takotsubo cardiomyopathy systematic review: Pathophysiologic process, clinical presentation and diagnostic approach to Takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2016;209:196-205.
29. Madhavan M, Prasad A. Proposed Mayo Clinic criteria for the diagnosis of Tako-Tsubo cardiomyopathy and long-term prognosis. *Herz.* 2010;35(4):240-3.
30. Bossone E, Lyon A, Citro R, Athanasiadis A, Meimoun P, Parodi G, Cimarelli S, Omerovic E, Ferrara F, Limongelli G, Cittadini A, Salerno-Uriarte JA, Perrone Filardi P, Schneider B, Sechtem U, Erbel R. Takotsubo cardiomyopathy: an integrated multi-imaging approach. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(4):366-77.
31. Andrade AA, Stainback RF. Takotsubo cardiomyopathy. *Tex Heart Inst J.* 2014;41(3):299-303.
32. Testa M, Feola M. Usefulness of myocardial positron emission tomography/nuclear imaging in Takotsubo cardiomyopathy. *World J Radiol.* 2014;6(7):502-6.
33. Kurisu S, Kihara Y. Clinical management of takotsubo cardiomyopathy. *Circ J.* 2014;78(7):1559-66.
34. Komamura K, Fukui M, Iwasaku T, Hirotsu S, Masuyama T. Takotsubo cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *World J Cardiol.* 2014;6(7):602-9.
35. Elesber AA, Prasad A, Lennon RJ, Wright RS, Lerman A, Rihal CS. Four-year recurrence rate and prognosis of the apical ballooning syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(5):448-52.

ENGLISH

TAKOTSUBO CARDIOMYOPATHY

Vladan M Perić, Nenad G Relić

Medical faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Takotsubo cardiomyopathy was described for the first time by Sato in Japan in 1990. It is also called: stress cardiomyopathy, ampulla cardiomyopathy, transient left ventricular apical ballooning syndrome, "broken heart" syndrome and takotsubo-like left ventricular dysfunction. It is characterized by finding of transient abnormal wall motion of the left ventricle, without significant coronary artery stenosis (<50% of lumen), typically accompanied by chest pain, dynamic, reversible disorders of ST-T segment and a slight increase in levels of cardiac enzymes. Previously it was thought that this disease occurs primarily in older women, usually in menopause. With the increase of knowledge and experience about this cardiomyopathy, it is more and more often diagnosed in younger people of all ages, even in younger women during pregnancy or childbirth. Etiology of this disease still remains unknown. The trigger for development of this syndrome is usually, but not always, an intensive emotional or physical stress. Pathogenesis is still not clear enough. There are several pathogenetic theories, and the most widely accepted is a catecholamine theory. It is described seven different types of cardiac dysfunction until now, and the most common are apical akinesia of the left ventricle with a compensatory basal hyperkinesia (classical form), akinesia of the middle part of the left ventricle with preserved ability of contraction in the basal and apical regions (MLV form), biventricular akinesia and isolated right ventricular dysfunction. In this paper are presented the latest findings about this cardiomyopathy, by etiopathogenetic, clinical and therapeutic aspects.

Keywords: Takotsubo cardiomyopathy, transient left ventricular apical ballooning syndrome, chest pain, cardiac enzymes.

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 prepoznatljivi (standardne skraćenice, kao npr. DNK, sida, HIV, ATP). Za svaku skraćenicu pun termin treba navesti pri prvom navođenju u tekstu, sem ako nije standardna jedinica mere. Ne koristiti skraćenice u naslovu. Izbegavati korišćenje skraćenica u kratkom sadržaju, ali ako su neophodne, svaku skraćenicu ponovo objasniti pri prvom navođenju u tekstu.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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>



01

16