

Izdavačka delatnost Društva lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva, Novi Sad, Vase Stajića 9  
Glavni i odgovorni urednik: prof. dr GORDANA DEVEČERSKI

**MEDICINSKI PREGLED**  
**ČASOPIS DRUŠTVA LEKARA VOJVODINE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA**  
*PRVI BROJ JE ŠTAMPAN 1948. GODINE.*

Glavni i odgovorni urednik  
Prof. dr LJILJA MIJATOV UKROPINA

Pomoćnici urednika  
Doc. dr BILJANA SRDIĆ GALIĆ  
Asist. dr sc. med. BOJAN ZARIĆ

**REDAKCIJSKI ODBOR**

Predsednik: prof. dr PETAR SLANKAMENAC  
Sekretar: prof. dr VIKTOR TILL

Prof. dr STOJANKA ALEKSIĆ, Hamburg  
Prof. dr KAREN BELKIĆ, Stockholm  
Prof. dr JEAN-PAUL BEREGI, Lille Cedex  
Prof. dr JELA BOROTA, Novi Sad  
Prof. dr MILAN BREBERINA, Novi Sad  
Prof. dr RADOVAN CVIJANOVIĆ, Novi Sad  
Prof. dr GROZDANA ČANAK, Novi Sad  
Prof. dr IVAN DAMJANOV, Kansas City  
Prof. dr DRAGAN DANKUC, Novi Sad  
Prof. dr GORDANA DEVEČERSKI, Novi Sad  
Prof. dr RAJKO DOLEČEK, Ostrava  
Prof. dr MIRJANA ĐERIĆ, Novi Sad  
Prof. dr SRĐAN ĐURĐEVIĆ, Novi Sad  
Prof. dr VERA GRUJIĆ, Novi Sad  
Prof. dr TATJANA IVKOVIĆ LAZAR, Novi Sad  
Prof. dr JÁNOS JAKÓ, Budapest  
Prof. dr MARINA JOVANOVIĆ, Novi Sad  
Prof. dr DRAGAN KATANIĆ, Novi Sad  
Prof. dr ALEKSANDAR KIRALJ, Novi Sad  
Prof. dr ALEKSANDAR KNEŽEVIĆ, Novi Sad  
Prof. dr DRAGAN KOVAČEVIĆ, Novi Sad

Prof. dr SMILJANA MARINKOVIĆ, Novi Sad  
Prof. dr MARIOS MARSELOS, Ioannina  
Prof. dr LJILJA MIJATOV UKROPINA, Novi Sad  
Prof. dr MIROSLAV MILANKOV, Novi Sad  
Prof. dr IGOR MITIĆ, Novi Sad  
Prof. dr NADA NAUMOVIĆ, Novi Sad  
Prof. dr ANA OROS, Novi Sad  
Prof. dr VERA JERANT PATIĆ, Novi Sad  
Prof. dr LJUBOMIR PETROVIĆ, Novi Sad  
Prof. dr MIODRAG RADULOVAČKI, Chicago  
Prof. dr JOVAN RAJS, Danderyd  
Prof. dr PETAR E. SCHWARTZ, New Haven  
Prof. dr PETAR SLANKAMENAC, Novi Sad  
Prof. dr VIKTOR TILL, Novi Sad  
Prof. dr TAKASHI TOYONAGA, Kobe  
Prof. dr KONSTANTIN VIKTOROVIĆ SUDAKOV, Moskva  
Prof. dr NADA VUČKOVIĆ, Novi Sad  
Doc. dr ZORAN VUJKOVIĆ, Banja Luka  
Prof. dr PETAR VULEKOVIĆ, Novi Sad  
Prof. dr RELJA ŽIVOJNOVIĆ, Antwerpen

Lektor za srpski jezik: Dragica Pantić  
Lektor za engleski jezik: Jasminka Anojčić  
Tehnički sekretar: Vesna Šaranović  
Tehnička podrška: „Grafit“, Novi Sad

Izrada UDK i deskriptora: Biblioteka Medicinskog fakulteta, Novi Sad

---

MEDICINSKI PREGLED izlazi dvomesečno (šest dvobroja godišnje), u tiražu od 1000 primeraka. Akontacija pretplate za pojedince sa teritorije Srbije za 2013. godinu iznosi 3.000,00 dinara (sa uračunatim PDV-om), a 4.000,00 dinara za pojedince van teritorije Srbije, a za ustanove 8.000,00 dinara (uz dodavanje PDV-a). Uplate se vrše na račun broj 340-1861-70 ili 115-13858-06, s naznakom „Dodatna članarina za Medicinski pregled“.

Copyright © Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva Novi Sad 1998.

**Rukopisi se dostavljaju sekretaru Redakcijskog odbora časopisa »Medicinski pregled« na adresu:  
Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva, 21000 Novi Sad, Vase Stajića 9,  
Tel. 021/528-767; Tel/Fax. 021/521-096;  
E-mail: dlv@neobee.net; Web: www.dlv.org.rs**

---

**MEDICAL REVIEW**  
**JOURNAL OF THE SOCIETY OF PHYSICIANS OF VOJVODINA OF THE**  
**MEDICAL SOCIETY OF SERBIA**  
*THE FIRST ISSUE WAS PUBLISHED IN 1948*

Editor-in-Chief  
Prof LJILJA MIJATOV UKROPINA, MD, PhD

Assistants to the Editor-in-Chief  
Assist. Prof BILJANA SRDIC GALIC, MD, PhD  
Asist. BOJAN ZARIĆ, MD, PhD

**EDITORIAL BOARD**

President: Prof PETAR SLANKAMENAC, MD, PhD  
Secretary: Prof VIKTOR TILL, MD, PhD

Prof. STOJANKA ALEKSIĆ, MD, PhD, Hamburg  
Prof. KAREN BELKIĆ, MD, PhD, Stockholm  
Prof. JEAN-PAUL BEREĞI, MD, PhD, Lille Cedex  
Prof. JELA BOROTA, MD, PhD, Novi Sad  
Prof. MILAN BREBERINA, MD, PhD, Novi Sad  
Prof. RADOVAN CVIJANOVIĆ, MD, PhD, Novi Sad  
Prof. GROZDANA ČANAK, MD, PhD, Novi Sad  
Prof. IVAN DAMJANOV, MD, PhD, Kansas City  
Prof. DRAGAN DANKUC, MD, PhD, Novi Sad  
Prof. GORDANA DEVEČERSKI, MD, PhD, Novi Sad  
Prof. RAJKO DOLEČEK, MD, PhD, Ostrava  
Prof. MIRJANA ĐERIĆ, MD, PhD, Novi Sad  
Prof. SRĐAN ĐURĐEVIĆ, MD, PhD, Novi Sad  
Prof. VERA GRUJIĆ, MD, PhD, Novi Sad  
Prof. TATJANA IVKOVIĆ LAZAR, MD, PhD, Novi Sad  
Prof. JÁNOS JAKÓ, MD, PhD, Budapest  
Prof. MARINA JOVANOVIĆ, MD, PhD, Novi Sad  
Prof. DRAGAN KATANIĆ, MD, PhD, Novi Sad  
Prof. ALEKSANDAR KIRALJ, MD, PhD, Novi Sad  
Prof. ALEKSANDAR KNEŽEVIĆ, MD, PhD, Novi Sad  
Prof. DRAGAN KOVAČEVIĆ, MD, PhD, Novi Sad

Prof. SMILJANA MARINKOVIĆ, MD, PhD, Novi Sad  
Prof. MARIOS MARSELOS, MD, PhD, Ioannina  
Prof. LJILJA MIJATOV UKROPINA, MD, PhD, Novi Sad  
Prof. MIROSLAV MILANKOV, MD, PhD, Novi Sad  
Prof. IGOR MITIĆ, MD, PhD, Novi Sad  
Prof. NADA NAUMOVIĆ, MD, PhD, Novi Sad  
Prof. ANA OROS, MD, PhD, Novi Sad  
Prof. VERA JERANT PATIĆ, MD, PhD, Novi Sad  
Prof. LJUBOMIR PETROVIĆ, MD, PhD, Novi Sad  
Prof. MIODRAG RADULOVAČKI, MD, PhD, Chicago  
Prof. JOVAN RAJS, MD, PhD, Danderyd  
Prof. PETAR E. SCHWARTZ, MD, PhD, New Haven  
Prof. PETAR SLANKAMENAC, MD, PhD, Novi Sad  
Prof. VIKTOR TILL, MD, PhD, Novi Sad  
Prof. TAKASHI TOYONAGA, MD, PhD, Kobe  
Prof. KONSTANTIN VIKTOROVIĆ SUDAKOV, MD, PhD, Moscow  
Prof. NADA VUČKOVIĆ, MD, PhD, Novi Sad  
Assist. Prof. ZORAN VUJKOVIĆ, MD, PhD, Banja Luka  
Prof. PETAR VULEKOVIĆ, MD, PhD, Novi Sad  
Prof. RELJA ŽIVOJNOVIĆ, MD, PhD, Antwerpen

Proof-reading for Serbian Language: Dragica Pantić  
Proof-reading for English Language: Jasminka Anojčić  
Technical Secretary: Vesna Šaranović  
Technical Support: "Grafit" Novi Sad

UDK and descriptor prepared by: the Library of the Faculty of Medicine, Novi Sad

---

MEDICAL REVIEW is published two-monthly (six double issues per a year) in the circulation of 1000 copies. Advance payment for individuals from the territory of Serbia for the year 2013 is 3,000.00 dinars (the VAT being calculated in) and 4,000.00 dinars for the individuals outside the territory of Serbia, and 8,000.00 dinars (+ the VAT) for the institutions. The payments are to be made to the account number 340-1861-70 or 115-13858-06, with the remark "Additional membership fee for the Medical Review".

Copyright © Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva Novi Sad 1998.

**The manuscripts are to be submitted to the secretary of the  
Editorial Board of the journal "Medical Review" to the following address:  
Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva, 21000 Novi Sad, Vase Stajica 9,  
Tel. 021/528-767; Tel/Fax. 021/521-096;  
E-mail: [dlv@neobee.net](mailto:dlv@neobee.net); Web: [www.dlv.org.rs](http://www.dlv.org.rs)**

---

## SADRŽAJ

### UVODNIK

Olgica Milankov  
MAKROBIOTIKA – ŽIVOT U SKLADU SA UNIVERZUMOM..... 443-447

Grozdana Čanak  
VIRUSNA INFEKCIJA I SINDROM HEMOFAGOCITNE LIMFOHISTIOCITOZE..... 448-451

### ORIGINALNI NAUČNI RADOVI

Iva Popov, Vladimir Ristić, Mirsad Maljanović i Vukadin Milankov  
REZULTATI LEČENJA POKIDANE TETIVE ČETVOROGLAVOG MIŠIĆA BUTA..... 453-458

Vera Jerant Patić, Vesna Milošević, Ivana Hrnjaković Cvjetković, Aleksandra Patić, Sandra Stefan Mikić i Marina Ristić  
INFEKCIJE TOKSOPLAZMOM GONDII KOD GRAVIDNIH ŽENA..... 459-463

Milan Novaković, Igor Novaković i Zoran Dakić  
DESTRUKTIVNOST KOD POČINILACA KRIVIČNIH I PREKRŠAJNIH DELA..... 464-469

Slađana Novaković Anučin, Sanja Gnip, Višnja Čanak, Pavica Radović, Jelena Kovačev i Gorana Mitić  
UČESTALOST KOMPLIKACIJA ANTITROMBOZNOG TRETMANA KOD BOLESNIKA SA ATRIJALNOM FIBRILACIJOM..... 470-475

Siniša S. Babović, Biljana Srdić Galić, Branislava Soldatović Stajić, Mina Cvjetković Bošnjak, Bojana Krstonošić i Ljilja Mijatov Ukropina  
EKSPRESIJA SOMATOSTATINA PRI ISHEMIJI MOZGA PACOVA..... 476-482

Anita Šolaja, Milan Šolaja i Miroslav Milankov  
POVREDE VRHUNSKIH ATLETIČARA U OLIMPIJSKOM PERIODU 2008–2012. GODINE..... 483-490

### STRUČNI ČLANCI

Nevenka B. Bujandrić, Jasmina N. Grujić i Mirjana M. Krga-Milanović  
TRANSFUZIOLŠKO ZBRINJAVANJE BOLESNIKA SA ERITROCITNIM ANTITELIMA..... 491-496

Marijana Matić, Jovana Jovanović, Jovica Jovanović i Nada Mačvanin  
UTICAJ PROFESIONALNIH STRESORA NA RADNU SPOSOBNOST OBOLELIH OD ARTERIJSKE HIPERTENZIJE 497-501

### SEMINAR ZA LEKARE U PRAKSI

Igor Ivanov, Sonja Bugarski, Jadranka Dejanović, Anastazija Stojšić Milosavljević, Jasna Radišić Bosić i Bojan Vujin  
ELEKTROKARDIOGARSKI ZNACI AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA U BLOKU LEVE GRANE..... 503-506

Zoran Stajić, Zdravko Mijailović, Mirjana Bogavać, Biljana Lazović i Maja Stojanović  
KARDIOVASKULARNA OBOLJENJA TOKOM TRUDNOĆE I POROĐAJA..... 507-513

## CONTENTS

### EDITORIAL

<i>Olga Milankov</i> MACROBIOTICS - LIFE IN HARMONY WITH THE UNIVERSE.....	443-447
<i>Grozdana Čanak</i> VIRAL INFECTION AND HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS.....	448-451

### ORIGINAL STUDIES

<i>Iva Popov, Vladimir Ristić, Mirsad Maljanović and Vukadin Milankov</i> QUADRICEPS TENDON RUPTURE - TREATMENT RESULTS.....	453-458
<i>Vera Jerant Patić, Vesna Milošević, Ivana Hrnjaković Cvjetković, Aleksandra Patić, Sandra Stefan Mikić and Marina Ristić</i> TOXOPLASMA GONDII INFECTION IN PREGNANT WOMEN.....	459-463
<i>Milan Novaković, Igor Novaković and Zoran Dakić</i> DESTRUCTIVENESS OF THE PERPETRATORS WHO HAVE COMMITTED CRIMES AND MISDEMEANORS.....	464-469
<i>Slađana Novaković Anučin, Sanja Gnip, Višnja Čanak, Pavica Radović, Jelena Kovačev and Gorana Mitić</i> INCIDENCE OF COMPLICATIONS OF ANTITHROMBOTIC TREATMENT IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION.....	470-475
<i>Siniša S. Babović, Biljana Srdić Galić, Branislava Soldatović Stajić, Mina Cvjetković Bošnjak, Bojana Krstonošić and Ljilja Mijatov Ukropina</i> EXPRESSION OF SOMATOSTATINE BY THE ISCHEMIA OF RAT BRAIN.....	476-482
<i>Anita Šolaja, Milan Šolaja and Miroslav Milankov</i> INJURIES IN ELITE ATHLETES IN THE OLYMPIC PERIOD FROM 2008 TO 2012.....	483-490

### PROFESSIONAL ARTICLES

<i>Nevenka B. Bujandrić, Jasmina N. Grujić and Mirjana M. Krga-Milanović</i> TRANSFUSION MANAGEMENT OF PATIENTS WITH RED BLOOD CELL ANTIBODIES.....	491-496
<i>Marijana Matic, Jovana Jovanović, Jovica Jovanović and Nada Mačvanin</i> EFFECTS OF OCCUPATIONAL STRESS ON WORKING ABILITY OF PATIENTS SUFFERING FROM ARTERIAL HYPERTENSION...	497-501

### SEMINAR FOR PHISICIANS

<i>Igor Ivanov, Sonja Bugarski, Jadranka Dejanović, Anastazija Stojšić Milosavljević, Jasna Radišić Bosić and Bojan Vujin</i> ELECTROCARDIOGRAPHIC SIGNS OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN LEFT BUNDLE BRANCH BLOCK.....	503-506
<i>Zoran Stajić, Zdravko Mijailović, Mirjana Bogavać, Biljana Lazović and Maja Stojanović</i> CARDIOVASCULAR DISEASES DURING PREGNANCY AND DELIVERY.....	507-513



**SUTENT**<sup>®</sup> kapsule  
sunitinib malat

**TAZOCIN**<sup>IV</sup>™  
piperacilin/tazobaktam

**Tygacil**<sup>®</sup>  
tigeciklin

IV/Oral  
**ZYVOX**<sup>®</sup>  
(linezolid)

**AROMASIN**<sup>®</sup>  
eksemestan tablete

**EFECTIN**<sup>®</sup> ER  
Venlafaksin

**NEURONTIN**<sup>®</sup>  
gabapentin

**Xanax**<sup>®</sup>  
alprazolam

**Zoloft**<sup>®</sup>  
(sertralin)

**ZELDOX**<sup>®</sup>  
(ziprasidon)

**Detrusitol**<sup>®</sup>  
tolterodin tartrat

**SERMION**<sup>®</sup> 30  
nicergolin

**VIAGRA**<sup>®</sup>  
(sildenafil citrat)

**Genotropin**<sup>®</sup>  
somatotropin (rbe)

**Aricept** Evess  
donepezil

**Aricept**<sup>®</sup>  
donepezil

**CELEBREX**<sup>®</sup>  
(CELEKOKSIB)

**Fragmin**<sup>®</sup>  
dalteparin natrijum

**Sortis**<sup>®</sup>  
atorvastatin

**NORVASC**<sup>®</sup>  
amlodipin besilat

**Inspira**<sup>®</sup>  
eplerenon

IV/PO  
**VFEND**<sup>®</sup>  
vorikonazol

**Conbriza**<sup>®</sup>

**LYRICA**<sup>®</sup>  
PREGABALIN

**Xalatan**<sup>®</sup>  
latanoprost

**Xalacom**<sup>®</sup>  
latanoprost/timolol maleate

**Prevenar** 13<sup>®</sup>  
Pneumokokna polisaharidna konjugovana vakcina, adsorbovana

**VIBRAMYCIN**<sup>®</sup> D  
doksiciklin

**Pfizer**

**Radimo zajedno za zdraviji svet!**

**Pfizer**

Pfizer H.C.P. Corporation, Predstavništvo Beograd  
Trešnjinog cveta 1/VI, 11070 Novi Beograd  
Tel. 011/ 3630 000 • Faks 011/ 3630 033

## UVODNIK EDITORIAL

Medicinski fakultet Novi Sad  
Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad  
Klinika za pedijatriju

Uvodnik  
Editorial  
UDK 613.2 i UDK 113/119

### MAKROBIOTIKA – ŽIVOT U SKLADU SA UNIVERZUMOM

*MACROBIOTICS - LIFE IN HARMONY WITH THE UNIVERSE*

Olgica MILANKOV

#### Uvod

Makrobiotika je stil života koji podrazumeva ravnotežu između biološkog, mentalno-emotivnog i duhovnog zdravlja čoveka, a sve to u skladu sa prirodnom sredinom i prirodnim zakonima.

Ishrana, kao jedan od segmenata života makrobiotičara, podrazumeva konzumiranje različitih vrsta integralnih žitarica, mahunarki, koštunjavih plodova, voća i povrća koje su što više zadržale svoju „prirodnost” i što manje pretrpele procese prerade. Preporuka je da se izbegava meso i mesne preradevine, a dopušteno je povremeno konzumiranje bele ribe [1].

Pored dijetetskih preporuka, makrobiotika upućuje i daje smernice i u svim drugim oblastima života makrobiotičara. One se odnose na način održavanja lične higijene i korišćenje osnovnih sredstava za ličnu higijenu, upućuje na vrstu odeće, fizičke aktivnosti, način organizovanja i korišćenja životnog prostora. To podrazumeva da se higijena održava sredstvima napravljenim od prirodnih materijala, koriste se šapuni, šamponi i drugi kozmetički preparati proizvedeni od prirodnih trava, korenja, bez dodataka hemijskih sastojaka. Nosi se odeća napravljena od prirodnih vlakana, čistog pamuka, lana i vune. Preporučuje se fizička aktivnost bar 20 minuta u toku dana, recimo, u vidu bržeg hoda. Okolinu i životni prostor treba oplemeniti biljkama i drugim rastinjem kako bi se obezbedile „fabrike” kiseonika. Ako je moguće poštovati zdrave dnevno-noćne bioritmove ponašanja, dinamiku spavanja, aktivnosti i budnosti, ukoliko je to moguće ići na počinak pre ponoći i ustajati ujutru rano [1, 2].

Makrobiotika se prvi put u istoriji spominje još u spisima Hipokrata, Herodota, Aristotela i Galeana, da bi se time obeležio način života koji vodi ka dobrom zdravlju i dugovečnosti. Pa i sam pojam makrobiotika izveden je iz grčke reči „makros”

što znači dug i „bios” što znači život. Mnogi filozofi i pisci srednjeg veka koristili su termin makrobiotika da bi opisali ishranu jednostavnu i dobro kombinovanu koja obezbeđuje zdrav i higijenski ispravan život [2-4].

U 20. veku Japanac Žorž Osava počeo je energično da se bavi proučavanjem ove potisnute, stare, orijentalne medicine. Nakon smrti braće, sestara i roditelja od tuberkuloze, od koje je i sam uskoro oboleo, pridržavajući se striktno postulata makrobiotskog načina života, bio je izlečen. Njegov učenik Mičio Kuši uspeo je da popularizuje na zapadu makrobiotski stil života. U Sjedinjenim Američkim Državama, u MasačusetSU, osnovao je univerzitet na kome se školovao veliki broj stručnjaka – makrobiotičara. Za poslednjih 30 godina osnovao je niz centara u Kaliforniji, u državi Ohajo na Floridi, koji su nastavili da promovisu ovaj način života. Najznačajniji evropski centri nalaze se u Amsterdamu, Lisabonu, Londonu, Torinu i Zagrebu. U Srbiji je od 2007. godine „Pravilnikom o bližim uslovima, načinu i postupku obavljanja metoda i postupaka tradicionalne medicine” (Službeni glasnik iz 2007. godine) makrobiotika priznata kao metoda koju legalno mogu sprovesti zdravstveni radnici sa odgovarajućom edukacijom iz makrobiotike [1-4].

Cilj ovakvog stila života je uspostavljanje biohemijske i energetske ravnoteže, kako bi se obezbedili prirodni mehanizmi organizma u samoodbrani i reparaciji [1].

#### Makrobiotska ishrana

Makrobiotska ishrana samo je jedan od aspekata jednog širokog pojma koji podrazumeva makrobiotika, sa svojom specifičnom filozofijom, načinom života, shvatanja sveta i događaja, a sve sa ciljem da bi se postiglo dobro zdravlje, obezbedio duševni mir i obnovilo telo i stvorili i unapredili odnosi u komunikaciji sa drugim ljudima (**Slika 1**).



**Slika 1.** Makrobiotska poslastica  
**Fig. 1.** Macrobiotic delicacy

U svetu stalne borbe i interakcije, postoje dve suprotne sile nazvane jin i jang koje se nalaze u idealnoj ravnoteži, koje se povezuju, dopunjuju, sukobljavaju, rastu, prepliću se i opadaju. Ove sile se nalaze u idealnom odnosu te ukoliko dođe do prevage i dominacije jedne od ovih sila, dolazi do poremećaja ravnoteže u organizmu koja se manifestuje određenim poremećajima i bolesnim stanjima [1–3,5].

Prema teoriji makrobiotičara, svaka hrana sadrži i jin i jang energiju. Leti, na toploti, kao jang energiji, godi jin hrana, a to je sveža hrana koja podrazumeva sezonsko voće i povrće sa manje soli a više tečnosti. Obrnuto, zimi, kada je hladnoća, predstavljena jin energijom, preporučuje se jang hrana, a to je hrana pečena, pržena, kuvana, slanija, kombinovana sa dosta mahunarki i uz češće konzumiranje ribe [1,2,5].

Ishrana makrobiotičara je zasnovana na konzumiranju zdrave, organski gajene, minimalno prerađene hrane. Osnovna ideja je da se smanji i izbegne upotreba hrane koja ugrožava zdravlje. Po mišljenju makrobiotičara većina savremenih bolesti upravo i nastaje zbog nepoštovanja prirodnih potreba ljudskog organizma i upotrebe nekvalitetne i neadekvatne hrane, koja je proizvedena u ubrzanom svetskom tehnološkom razvoju.

Makrobiotika insistira na tome da hrana koju čovek svakodnevno unosi u organizam treba da bude prirodna, celovita i organski gajena.

Šta znači prirodna? To znači da hrana nakon setve ili ubiranja nije prerađivana ili izlagana aditivima, konzervansima i veštačkim bojama.

Šta znači celovita? To znači da tokom različitih procesa prerade iz hrane nisu odstranjeni njeni hranljivi sastojci. Zato se predlaže da se, što je češće moguće, hrana jede sirova, jer, beta karoten iz šargarepe ne deluje isto u organizmu kada se uzima izdvojen iz nje.

Šta znači organski gajena? To znači da je hrana uzgajana na zemljištu koje nije bilo dugo trovano

nekim hemikalijama i čiji usev nije tretiran ni u jednoj fazi rasta. Na taj način je moguće da se izbegne korišćenje genetski modifikovane hrane – otrova savremenog sveta [1–3,5–7].

**Žitarice, voće, povrće.** Žitarice su prva hrana makrobiotičara gde su dve energije jin i jang u savršenom skladu. Integralne žitarice: pirinač, ječam, raž, kukuruz, heljda obično se koriste kuvane i u zrnju, ređe u obliku brašna i čine 50% porcije obroka. Povrće, sezonsko i lokalno se kuva, bari na pari i jede sveže i čini 20–30% hrane. Mahunarke (pasulj, sočivo, leblebije, soja) i njihovi proizvodi (sojin sir – tofu, sojino meso – tempeh) čine 15% planiranog obroka makrobiotičara. Od ukupnog obroka, 5% čine supe sa miso pastom. Voće se jede sušeno i sveže, sezonsko i lokalno, izbegava se tropsko i subtropsko voće u predelima sa kontinentalnom klimom.

**Riba i meso.** Meso, kao izrazita jang namirnica u kontinentalnoj klimi i pri sesilnom načinu života se izbegava. Po teoriji makrobiotičara, meso intoksicira organizam i povećava rizik od kardiovaskularnih i malignih oboljenja. Umesto mesa, sve esencijalne aminokiseline u ovoj dijeti se unose kombinacijom ribe, soje, povrća i mahunarki! Riba i morski plodovi se jedu jedan do dva puta nedeljno i unošenjem ovih namirnica obezbeđuju se dovoljne količine vitamina B12 koga ima isključivo u namirnicama životinjskog porekla.

**Mleko i mlečni proizvodi** se izbegavaju u jelovniku makrobiotičara. U prvoj godini života insistira se na prirodnoj ishrani – dojenju. Po mišljenju makrobiotičara, mleko u kasnijem periodu života izaziva mnoge zdravstvene tegobe, te ga je korisno zameniti preparatima soje [1,2,5,6].

### Prednosti i nedostaci ovog načina ishrane

Prednosti ovog načina ishrane su u korišćenju zdravih ulja, složenih ugljenih hidrata i biljnih vlakana iz povrća i voća, što sve može da prevenira probavne i srčane smetnje, kao i razvoj malignih oboljenja. Negativne strane ove ishrane, s obzirom da se ne preporučuje konzumiranje mesa, mleka, mlečnih proizvoda i jaja, ogledaju se u nedovoljnom unošenju odgovarajućih proteina, minerala i određenih mikroelemenata (kalcijuma, gvožđa, vitamina B6 i B12) [3,7].

Drugim rečima, vegetarijanska i makrobiotska ishrana je slična bilo kojoj dijeti koju odojče dobija u prvim nedeljama i mesecima života. Majke koje doje a koje se hrane makrobiotskom dijetom često postavljaju pitanje da li je njihovo mleko dovoljno dobro za odojče. Čak iako nije idealna dijeta, majčino mleko je dobrog kvaliteta za njeno dete i predstavlja idealnu hranu za odojče do uzrasta od 6 meseci. Nakon šestog meseca preporučuje se pored dojenja uvođenje cerealijskih, voća i povrća. Problem nastaje u periodu kada je potrebno uvoditi namirnice životinjskog porekla koje se ne preporučuju u ovom načinu ishrane. Ovo je period





**Slika 2.** Cerealije se mogu koristiti u obliku zrna, pahuljica, mekinja, griza, ...

**Fig. 2.** Cereals can be used as grains, flakes, bran, grits...

u kome je moguća pojava potencijalnih rizika nastalih usled deficitarnog unošenja energije, gvožđa, cinka, B12, B6 i D vitamina, kalcijuma i proteina [8–13] (**slike 2 i 3**).

Dijete sa nedovoljnim unosom B12 vitamina, kalcijuma i drugih esencijalnih nutrijenata mogu ostaviti dalekosežne posledice [14–17]. Tako se



**Slika 3.** Treba insistirati na voću i povrću

**Fig. 3.** Fruit and vegetables should be a MUST

usled nedovoljnog unosa B12 vitamina razvijaju različiti neurološki poremećaji, narušava se rast, razvoj kasni; do izražaja dolaze kognitivne smetnje, a klinički i laboratorijski se razvija megaloblastna anemija [14]. Gvožđe je još jedan nutrijent koje bi trebalo pratiti kod ovih atipičnih dijeta i na vreme reagovati na deficite, te bi odojčetu u uzrastu između 4. i 6. meseca trebalo preporučiti upotrebu mlečnih formula ili cerealija obogaćenih gvožđem [18, 19]. Unos kalcijuma i kod veganske i kod makrobiotičke ishrane obično bi mogao biti zadovoljen i u nivou preporuka u dobro isplaniranim dijetama. I u ovim dijetama se često preporučuje hrana bogata kalcijumom. Zato dijete moraju biti marljivo planirane, pogotovo kod makrobiotičara [1–3].

## Tehnika ishrane

Glavni obrok je ručak koji se obično konzumira oko 17 h i ujedno predstavlja i poslednji obrok toga dana. Makrobiotičar ima dva do tri obroka, tako raspoređena da se obrok ne uzima tri sata pred odlazak na spavanje. Količina hrane nije ograničena ali se ne preporučuje prekomerno unošenje hrane – prejedanje [1–3,7].

Makrobiotičari preporučuju i odgovarajuću tehniku hranjenja. Svaki uzeti zalogaj mora se temeljno sažvakati, najmanje 50 puta i to što brže, skoro dok se zalogaj ne pretvori u tečnost. Time se digestivni trakt priprema za hranu koja će tek doći, dobija na vremenu da se naluče odgovarajući enzimi i to u dovoljnoj količini što sve zajedno olakšava varenje i pravilan rad digestivnih organa. Znači, naglašava se važnost pravilnog i dugotrajnog žvakanja kao tehnike ishrane [3,7].

Kako se formira obrok? Uzme se plitki tanjir, jedna polovina se pokrije kuvanim žitaricama u sloju debljine prsta. Preostala polovina tanjira se podeli na dva dela: jedna polovina se popuni termički obrađenim povrćem, u istom sloju kao i žitarice; preostala polovina se podeli na dva dela: jedan deo se popuni makrobiotskom salatam, a drugi deo nekom mahunarkom. Važna stavka u obroku je supa, koja se uzima 2,5–3 dl i koja obično kompletira obrok [7]. Drugim rečima, u svakom obroku je zastupljeno oko 50% integralnih žitarica (integralni pirinač, integralna pšenica u vidu hleba ili testenina) pripremljenih na različite načine. Količinski 20–30% obroka treba da je snabdeveno povrćem. Dolaze u obzir sve vrste povrća, lisnato, korenasto, sem povrća tropskog porekla i primitivne građe (pečurke, krompir, paradajz, paprika i patlidžan). Mahunarke su zastupljene u 10–15% dnevnog obroka. Obično se koristi sočivo, vrsta japanskog pasulja, leblebije, crni pasulj. Soja u obliku sira (tofu) i sojinog mesa (tempeha) koristi se svakodnevno. Približno 5% dnevnog obroka su supe koje su najčešće začinjene „misom“, vrstom fermentisane paste od soje bogate enzimima. Svakodnevno u količini od 15% obroka uzimaju se alge bogate mineralima i vitaminima. Između obroka piju se čajevi i kafa od žitarica. Dozvoljeno je 1-2 puta nedeljno uzimati male količine bele ribe i ljuskara. Desert od voća uzima se 2-3 puta nedeljno, pod uslovom da voće raste u lokalnom ambijentu, kao i da se u umerenim klimatskim uslovima izbegava tropsko i suptropsko voće. Kao zakuska koriste se zasoljene, prepržene semenke i jezgrasto ili suvo voće i prepržene mahunarke. Treba naglasiti da se koristi isključivo biljno ulje, nerafinirano, hladnocedeno, obično susamovo ili kukuruzno, kao i soli sa nerafinisanom morskom solju. Kao slani začim može se koristiti i sojin sos (tamari) i miso pasta. Šećer je čist hemijski proizvod, nema hranljivu, već samo energetska vrednost, te je nepoželjan u ishrani makrobiotičara. Šećer brzo prelazi u krvotok, izaziva povišeno lučenje insulina, nepovoljno



utiče na nervni sistem i predstavlja pravi „otrov“ za sve ćelije organizma. Preporučuju se zaslađivači načinjeni od integralnih žitarica, ječma, pirinčani slad, koji sporije prelaze u krv (2 cal/min u odnosu na čist šećer 30 cal/min) tako da je organizam obezbeđen konstantnim prilivom kalorija u krvi bez većih skokova ili padova [1–3].

Osnovni principi makrobiotskog jelovnika jesu da se koristi hrana sa područja gde se živi i koju su hiljadama godina jeli naši preci. Hrana se prilagođava u zavisnosti od sezone, godišnjih doba i klimatskih uslova. Makrobiotska ishrana veliku pažnju poklanja ne samo vrsti namirnica, nego i tome na koji način su te namirnice proizvedene, gajene, pripremane i konzumirane. Prednost se daje namirnicama gajenim u biobaštama, neprskanim, đubrenim organskim đubrivom. Preporučuju se namirnice gajene u okolini, sa istog podneblja u krugu od oko 100 km. Pogrešno je unositi namirnice neusklađene sa sezonom i godišnjim dobom, pa je stoga pogrešno jesti bostan zimi. Sve dozvoljene namirnice se na različite načine mogu pripremiti, mogu se jesti i presne, u turšiji, termički obrađene na pari, kuvaju se u vodi, dinstaju se, kuvaju se pod pritiskom, prže se u ulju i peku se u rerni. Još jednom treba podvući da je potrebno izbegavati meso, mleko, mlečne proizvode, jaja, med, beli šećer, fabrički tretiranu hranu, visokorafinirane namirnice, kao i hemijski održavane biljke, uvezeno voće i povrće sa drugih područja, čak i kontinentata [3,7].

Program ishrane u makrobiotici je individualan i usmeren je ka pojedincu. To znači da za formiranje jelovnika postoje individualne razlike, prilagođene različitim energetske potrebama, fizičkim aktivnostima, metabolizmu i konstituciji. Najispravnije je koristiti sveže namirnice jer iz njih organizam crpi kvalitetnu energiju. Loša varijanta je uzimati konzervisane hranu, koja, da bi se zaštitila od raspadanja, mora da sadrži različite hemijske dodatke, konzervanse, aditive, hormone. Žitarice i mahunarke dobro skuvane mogu se i nekoliko dana držati u rashladnom uređaju i po potrebi podgrevati. Supe i povrće moraju se uvek koristiti sveži [1–3,7].

### Zaključak

Osnovne makrobiotske preporuke primenjivale su skoro 1 000 godina skoro sve civilizacije, ali posled-

njih 50-ak godina dolazi do dramatičnog odstupanja od ovih načela usled naglog razvoja nauke i primene novih tehnologija u oblasti uzgoja, obrade i pripreme namirnica. Skoro svi proizvodi koji potiču od domaćih životinja, meso (goveđe, svinjsko, živinjsko), mleko i mlečni proizvodi, puter, sir, jaja tretirani su hemijskim sredstvima. Stoga nije na odmet pridržavati se osnovnih načela makrobiotske ishrane. Ne treba unositi namirnice iz udaljenih područja, samo iz okoline, jesti samo sezonsko voće i povrće. Izbegavati voće i povrće uzgajano uz pomoć veštačkih đubriva i prskano insekticidima i pesticidima. Izbegavati jin povrće (krompir, paradajz, plavi patlidžan). Izbegavati beli šećer, pića i jela iz konzerve, hemijski obojenu hranu. Hrana se soli morskom solju, neobogaćenom i nerafiniranom. U domaćinstvu je preporučeno zemljano posuđe, vatrostalno i emajlirano [1–7].

Makrobiotika je način života u kome čovek bira namirnice, ne na osnovu čula, već na osnovu razuma, tj. bira ono što je najbolje za njega i njegovo zdravlje i „drži konce svog života u svojim rukama“ [2].

Hrana je samo 10% makrobiotike, ostalo je način razmišljanja, vežbanja, sam život, ono što učimo, znanje koje stičemo i širimo [1]. I pored svega izloženog, u literaturi se postavlja pitanje da li uvođiti ovu vrstu ishrane u odojčadskom uzrastu. Pojedini nutricionisti su mišljenja da ovu vrstu restriktivne dijeta u uzrastu odojčeta i malog deteta ne treba sprovoditi, jer ona može izazvati ozbiljne deficite mnogih nutritivnih elemenata koji bi mogli da utiču na normalan rast i razvoj. Zbog nedovoljnog unošenja proteina, kalcijuma, gvožđa, B12 vitamina, mogle bi se razviti različite deficitarne bolesti kao što su neke vrste anemija (sideropenijska i megaloblastna), rahitis i malnutricije različitog stepena [14–17,20–23]. Drugi autori smatraju da je moguće uvesti makrobiotsku ishranu i u odojčadskom uzrastu uz supstituciju odgovarajućih deficitarnih hranljivih energetskih i gradivnih materija kako bi se izbegla različita deficitarna stanja i bolesti [11,24,25].

*American Academy of Pediatrics* (AAP) i *American dietetic association* (ADA) mišljenja su da se ove dijeta ne moraju odbaciti jer se mnogi vitamini i mikronutrijenti kod starije dece mogu suplementacijom nadoknaditi [24,25].

### Literatura

- Ohsawa G. Zen macrobiotics: The art of rejuvenation and longevity. Oroville, CA: George Ohsawa Macrobiotic Foundation; 1995.
- Kushi M, Blauer S. The macrobiotic way: the complete macrobiotic diet and exercise book. Garden City Park, NY: Avery Publishing Group; 1993.
- Kovačević B. Makrobiotika-osnove. Available from: <http://www.stetoskop.info/Makrobiotika-osnove-4374-s5-content.htm>

- Kovačević B. Istorijat makrobiotike. Available from: <http://www.stetoskop.info/Istorijat-makrobiotike-4408-s5-content.htm>
- Kovačević B. Makrobiotička ishrana isceljenja. Available from: <http://www.stetoskop.info/Makrobioticka-ishrana-isceljenja-4429-s5-content.htm>
- Kovačević B. Makrobiotičke namirnice. Available from: <http://www.stetoskop.info/Makrobioticke-namirnice-4630-s5-content.htm>

7. Šavija A. Makrobiotika: veliko učenje o životu. Available from: [http://www.b92.net/zdravlje/alternativna\\_medicina.php?yyyy=2010&mm=11&nav\\_id=470166](http://www.b92.net/zdravlje/alternativna_medicina.php?yyyy=2010&mm=11&nav_id=470166)

8. Allen MW, Wilson M, Ng SH, Dunne M. Values and beliefs of vegetarians and omnivores. *J Soc Psychol* 2000;140(4):405-22.

9. Di Genova T, Guyda H. Infants and children consuming atypical diets: vegetarianism and macrobiotics. *Paediatr Child Health* 2007;12(3):185-8.

10. Sanders TA. Vegetarian diets and children. *Pediatr Clin North Am* 1995;42:955-65.

11. Adler M, Specker B. Atypical diets in infancy and early childhood. *Pediatr Ann* 2001;30:673-80.

12. Milankov O. Vegetarijanska ishrana u odojčadskom uzrastu. *Med Pregl* 2013;66(1-2):5-10.

13. Milankov O. Ishrana odojčadi: iskustva, novi trendovi i preporuke. *Med Pregl* 2013;66:5-10.

14. Miller DR, Specker BL, Ho ML, Norman EJ. Vitamin B12 status in a macrobiotic community. *Am J Clin Nutr* 1991;53(2):524-9.

15. Bogin B. Evolutionary hypotheses for human childhood. *Am J Phys Anthropol* 1997.

16. Dagnelie PC, van Dusseldorp M, van Staveren WA, Hautvast JG. Effects of macrobiotic diets on linear growth in infants and children until 10 years of age. *Eur J Clin Nutr* 1994;48:103-11.

17. Dagnelie PC, Vergote FJ, van Staveren WA, van den Berg H, Dingjan PG, Hautvast JG. High prevalence of rickets in infants on macrobiotic diets. *Am J Clin Nutr* 1990;51:202-8.

Rad je primljen 2. IX 2013.

Prihvaćen za štampu 2. IX 2013.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:11-12:443-447.

18. Milankov O. Faktori rizika kod sideropenijske anemije odojčadi [doktorska disertacija]. Beograd: Univerzitet u Beogradu; 2003.

19. Milankov O, Savić R, Bjelica M. What kind of milk can prevent infant's sideropenic anemia. In: Škrbić B, editor. Proceedings of the 15th Danube-Kris-Mures-Tisa (DKMT) Euroregion Conference on Environment and health; 2013 May 16-17; Novi Sad: Faculty of technology; 2013. p. 211-6.

20. Kostyak JC, Kris-Etherton P, Bagshaw D, DeLany JP, Farrell PA. Relative fat oxidation is higher in children than adults. *Nutr J* 2007;6:19.

21. Marlett JA, McBurney MI, Slavin JL. Position of the American Dietetic Association: Health implications of dietary fiber. *J Am Diet Assoc* 2002;102(7):993-1000.

22. Murphy SP, Allen LH. Nutritional importance of animal source foods. *J Nutr* 2003;133:3932S-3935S.

23. Van Dusseldorp M, Arts IC, Bergsma JS, De Jong N, Dagnelie PC, Van Staveren WA. Catch-up growth in children fed a macrobiotic diet in early childhood. *J Nutr* 1996;126(12):2977-83.

24. American Dietetic Association; Dietitians of Canada. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: vegetarian diets. *J Am Diet Assoc* 2003;103:748-65.

25. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Pediatric nutrition handbook. 4. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 1998.

Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet  
Klinički centar Vojvodine, Novi Sad  
Klinika za infektivne bolesti

Uvodnik  
Editorial  
UDK 616.988:616.155

## VIRUSNA INFEKCIJA I SINDROM HEMOFAGOCITNE LIMFOHISTIOCITOZE

### VIRAL INFECTION AND HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS

Grozdana ČANAK

Sindrom hemofagocitne limfohistiocitoze (*Hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome* – HLH), redak je, potencijalno fatalan hiperinflamatorni sindrom koji nastaje kao posledica patološke aktivacije imunostistema, koja je izazvana nekontrolisanom aktivacijom makrofaga i limfocita T [1–3].

Etiologija HLH je raznovrsna. Povezuje se sa: a) „primarnim” – hereditarnim poremećajem imunoregulacije (FHLH), (familijarni autozomalni recesivni genetski poremećaj, ili sporadični slučajevi genetskih mutacija na više gena [1,4–6], i b) „reaktivnim” imunoporemećajem koji nastaje u toku: infekcije (IAHLH), autoimunih bolesti, najčešće u toku juvenilnog reumatoidnog artritisa, (MAS) [7–9] i maligniteta (M-HLH) [3,4].

Prvi put HLH sindrom je opisan u Nemačkoj 1928. godine kod bolesnika sa malignitetom, zatim u Engleskoj 1939. godine (Robb–Smith). Prvi oblik FHLH, dijagnostikovao je kod dva blizanca 1952. godine (Farquhar i Claireux). Termin hemofagocitna limfohistiocitoza u vezi sa virusnom infekcijom (VAHS), uveli su Risdall i saradnici (1979. godine). Oni su opisali ovaj poremećaj kod 19 bolesnika i povezali ga sa akutnom virusnom infekcijom [1]. Danas se zna da je VAHS deo širokog spektra reaktivnog hemofagocitnog sindroma koji se povezuje sa infekcijom i drugim vrstama patogena (bakterije, gljivice, paraziti, rikcije, protozoe), (IAHS) [1,3,4]. U pogledu etiologije, grupa herpes virusa najčešće se povezuje sa VAHS-om, pre svega *Epstein Baar* virusom (EBV) (više od 50% slučajeva), i citomegalo virusom (CMV); Humani herpes virus (HHV) tip 8 kod imunosuprimiranih, imunodeficientnih, i/ili imunokompetentnih, prethodno zdravih pacijenata [1,4,7,10]. Hemofagocitoza slična VAHS-u opisana je u infekciji Humanim influenza A virusom (A) (podtip H5N1), kod umrlih bolesnika. Sličan mehanizam razvoja VAHS registrovan je kod obolelih od *Severe Acute Respiratory Syndrome-corona virus* (SARS-coV), kao i u pandemiji gripa A (H1N1) 2009. godine. Opisani su i veoma retki pojedinačni slučajevi VAHS-a u teškom obliku sezonskog gripa koji je bio izazvan A(H3N2) virusom. Kao uzročnici ovog sindroma, zabeleženi su i drugi vi-

rusi (**Tabela 1**), kod imunokompromitovanih i/ili imunokompetentnih bolesnika [1,7,8,10–18].

Mehanizam nastajanja sekundarnog VAHS nije u potpunosti rasvetljen. Smatra se da je većim delom identičan patogenezi drugih reaktivnih HLH sindroma. Virusna infekcija pokreće patološki imunoodgovor kod predisponiranih osoba (sa poremećajem citotoksične funkcije *natural killer cells* (NK) i CD8+ limfocita), što dovodi do hipereaktivacije *T helper* (TH1) ćelija, proliferacije makrofaga i hipercitokinemije [1,7]. Imunoodgovor organizma na virusnu infekciju karakteriše hipersekrecija proinflamatornih citokina („citokinska oluja”: interferon- $\gamma$  (INF -  $\gamma$ ), faktor tumorske nekroze- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin (IL)-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, solubilni receptor IL-2 (sIL-2 (sCD25); inflamatornog proteina makrofaga (MP-1 $\alpha$ ) i hematopoetskog faktora stimulacije razvoja kolonija granulocita-makrofaga (GM-CSF) koji su odgovorni za kliničko-laboratorijske karakteristike VAHS-a [1,14–16]. Deficit citolitičke aktivnosti NK i CD8+ ćelija ima za posledicu nemogućnost kontrole infekcije intracelularnim patogenima što je potvrđeno eksperimentima na životinjskom modelu [3,7,15].

Klinička slika VAHS-a podseća na sepsu (*Sepsis lyke syndrom*), slično drugim reaktivnim hemofagocitnim sindromima; karakterišu je: febrilnost, splenomegalija, citopenija, hiperferitinemija, koagulopatija i hemofagocitoza. Ispoljeni su povišena temperatura ( $\geq 38^{\circ}$  C, produženog trajanja  $\geq 7$  dana), anoreksija i gubitak na težini. Pored splenomegalije može se registrovati i hepatomegalija. Mogu biti ispoljeni egzantem, žutica, edem, povećani limfni čvorovi i cerebro-meningealni simptomi (meningitis, konvulzije, ataksija) [1,7,10,11]. Likvorska pleocitoza i/ili povišena koncentracija proteina u likvoru, kao i patohistološki nalaz biopsije jetre koji ima karakteristike perzistentnog hepatitisa, mogu uz ostale znake i simptome ukazivati na HLH [16]. Učestalost simptoma i znakova varira u zavisnosti od studije do studije. VAHS češće ima akutan tok, ali simptomi bolesti mogu i recidivirati (do 30%). Težina klinike slike varira od blažih, srednje teških do najtežih oblika koji dovode do multiorganskog oštećenja i smrtnog ishoda [1].

**Skraćenice**

HLH	– Hemofagocitna limfohistiocitoza
FHLH	– Familijarna hemofagocitna limfohistiocitoza
IAHS	– Sindrom hemofagocitoze u vezi sa infekcijom
IVIG	– intravenozni imunoglobulin
VAHS	– Sindrom hemofagocitne limfohistiocitoze u vezi sa virusnom infekcijom
EBV	– <i>Epstein Baar virus</i>
CMV	– Citomeglo virus
SARS-coV	– <i>Syndrom acute respiratory syndrome - coronavirus</i>
A	– Humani influenza A virus (podtipovi H5N1, H1N1, H3N1)
HIV	– Virus humane imunodeficijencije
HHV	– Humani hepes virus
NK cells	– prirodne ćelije ubice
TNF - $\alpha$	– Faktor tumorske nekroze $\alpha$
IL	– Interleukin
sIL-2 (sCD25)	– solubini receptor Interleukina-2
CyA	– cikloserin A

Dijagnostika HLH zasniva se na kliničkim i laboratorijskim kriterijumima, koje je utvrdilo 1994. godine, a modifikovalo 2004. godine Američko histiocitno društvo [1,16,17,19]. Dijagnoza HLH se postavlja na osnovu 1 ili 2 kriterijuma [16];

1. Molekulana dijagnoza HLH prema kriterijumima;

2. Dijagnostički kriterijumi za HLH koji ispunjavaju 5 od 8 sledećih kriterijuma:

- temperatura, splenomegalija, citopenija ( $\geq 2$  ćelijske linije u perifernoj krvi)
- hemoglobin  $< 90$  g/l/kod dece  $< 4$  nedelje: hemoglobin  $< 100$  g/l
- trombociti  $< 100\ 000/\mu\text{l}$
- neutrofilni granulociti  $< 1\ 000/\mu\text{l}$
- Hipertrigliceridemija i/ili
- Natašte trigliceridi  $\geq 265$  mg/dl
- Fibrinogen  $1,5$  g/dl
- Hemofagocitoza u kostnoj srži, ili slezini, ili limfnim čvorovima
- Niska, ili odsutna NK-ćelijska aktivnost
- Feritin  $\geq 500$   $\mu\text{g/l}$
- Solubilni CD  $\geq 2400$  U/l

Posledica hemofagocitoze je ekstremno visok serumski nivo feritina, laktat dehidrogenaze (LDD) i alfa solubilnog IL-2 receptora (sIL-2, sCD25) [1,7,16].

„Zlatni dijagnostički standard” je patohistološki nalaz kostne srži u kome je ispoljena agresivna proliferacija ne-malignih makrofaga i histiocita koji fagocituju ćelije iz krvi (eritrociti, leukociti, trombociti) i njihove prekurzore [1,4]. U kostnoj srži, slezini, jetri i limfnim čvorovima dolazi do nakupljanja limfocita i histiocita. Kod oko 20% bolesnika izostaje potvrda dijagnoze HLH u prvoj biopsiji kostne srži (ne isključuje dijagnozu HLH). U nejsanim slučajevima potrebno je ponoviti biopsiju kostne srži (prema potrebi serijske bipsije) i drugih tkiva (jetre, slezine, limfnih čvorova) [16].

Cerebralni simptomi (konvulzije, ataksija), koje prate likvorska pleocitoza i/ili povišene koncentracije proteina u likvoru; porast jetrenih enzima: alkalne aminofosfataze (ALT) i aspartat aminotrasferaze (AST), hipoproteinemija, porast lipoproteina niske gustine (VLDL $\uparrow$ ), smanjenje lipoproteina visoke gustine (HDL $\downarrow$ ), uz patohistološki nalaz biopsije jetre koji ima karakteristike perzistentnog hepatitisa, mogu uz ostale znake i simptome ukazivati na HLH [16]. Dijagnostika virusne infekcije potencijalnog okidača HLH primenom direktnih i indirektnih metoda virusološke dijagnostike zavisi od uzrasta, očekivanog patogena, imunostatusa, anamneze ranijih bolesti, hereditarne i familijarne anamneze i kliničke slike bolesti [7].

U diferencijalnoj dijagnozi HLH neophodno je što pre utvrditi da li je u pitanju: primarni HLH sindrom (ispoljava se 70–80% u prvoj godini života) [7], ili reaktivni HLH sindrom (javlja se kasnije u detinjstvu, češće u adultnom dobu i kod odraslih pacijenata) [1]. Simptomi primarne i sekundarne HLH se često preklapaju. Infekcija može biti okidač za ispoljavanje i hereditarnog i reaktivnog HLH sindroma [7,18–23]. FHLH može imitirati infekciju [3]. Isključenje drugih patogena (bakterijskih, gljivičnih, parazitaranih, protozoa, rikecija, spiroheta) [7,10,11,13], genetsko ispitivanje i imunotestiranje takođe su deo složenog dijagnostičkog postupka [1,2,5,7,15]. Potvrda infekcije redim patogenima u diseminovanim infekcijama neretko ukazuje na sekundarnu infekciju kod imunokompromitovanih osoba, npr. infekcije izazvana virusom humane imunodeficijencije (HIV) [7,20]. Povlačenje simptoma HLH posle primene etiološke terapije prema uzročniku infekcije ide u prilog razmišljanju o infekciji kao okidaču HLH sindroma [7].

Protokoli za lečenje VAHS-a nisu standardizovani, za razliku od protokola za lečenje FHLH. Nezavisno od vrste HLH terapijski protokoli se zasnivaju na: supresiji hiperinflamatornog statusa (destrukcija CD8+ T-limfocita i markrofaga) i 2) etiološkog lečenja okidača HLH kada je to moguće. Lakši oblici VAHS-a imaju povoljan ishod posle primene standardne simptomatske i/ili i anti-virusne terapije [7,12]. Prva linija terapije reaktivnih oblika IAHS, podrazumeva: 1) monoterapiju kortikosteroidima (citotoksično dejstvo na limfocite i inhibicija sekrecije citokina), i/ili intravenoskim imunoglobulinima (IVIG) [1,3,12–14,17], protokolu Američkog histiocitnog društva HLH-2004 [13]. Terapija kortikosteroidima (deksametazon) sprovodi se u trajanju do 8 nedelja (izbegavanje relapsa HLH koji se registruju i do 30%) [7].

Kod oblika stečene HLH koji ne reaguju na kombinovanu terapiju kortikosteroidima i intravenozni imunoglobulin (IVIG), uvodi se lek iz druge terapijske linije cikloserin A (CyA), koji ispoljava imunosupresivno dejstvo na T-limfocite. Hemoterapija etopozidom (*etoposide phosphate/VP-16*) terapijska je opcija za oblike HLH koji su rezistentni i na prethodnu terapiju [7]. Iskustva u lečenju VA-



**Tabela 1.** VAHS - etiologija**Table 1.** VAHS (*Viral associated hemophagocytis syndrome*) – *etiology*


---

EBV/ <i>Epstein-Barr Virus</i>
CMV/ <i>Citomegalo virus</i>
HHV tip 8/ <i>Human herpes virus type 8</i>
HHV tip 6/ <i>Human herpes virus type 8</i>
HSV/ <i>Herpes simplex virus</i>
Parvo virus B 19/ <i>Parvovirus B 19</i>
Varicella-zoster/ <i>Varicella zoster</i>
<i>Morbilli</i>
<i>Rubella</i>
<i>Mumps</i>
<i>Adenovirus</i>
Virusi humane influence A/ <i>Human influenza virus A: A(H5N1), A(H1N1), A(H3N2)</i>
SARS-coV/ <i>Severe acute respiratory syndrome - coronavirus</i>
Enterovirusi/ <i>Enteroviruses</i>
Virusi hepatitisa A, B, C, E/ <i>Hepatitis viruses A, B, C, E</i>
Virusi hemoragijskih groznica/ <i>Hemorrhagic fever viruses: Hantaan virus, ARBO virus, Lassa virus, Marburg virus, Ebola virus, Denga virus</i>
BK virus/ <i>BK virus</i>

---

HS-a u sporadičnim slučajevima kortikosteroidima IVIG i etopozidom kada je infekcija bila izazvana virusima: virusom hepatitisa A (HAV), virusom hepatitisa B (HBV), enterovirusima, virusima morbila, mumps, rubele, denga, BK virus i A(H5N1) varirala su od povoljnog ishoda do smrtnog završetka [7,11]. HLH u infekciji HIV-om je redak, češće udružen sa infekcijom HHV tip 8, EBV i CMV, agresivnog i fulminantnog toka. Internacionalni protokol HLH-2004, predlaže primenu etopozida, CyA, i deksametazona [12]. U težim slučajevima EBV-HLH pored kortikosteroida, ciklosporina A, IVIG i etopozida, mogu se primeniti i monoklonalna anti-CD20 antitela (rituksimab), antitimocitni globulini i plazmafereza [3,7,12]. Terapijska primena imunomodulatora biološkog odgovora (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 ili anti-CD52 antitela), u VAHS-u nije standardizovana, a saopštenja o rezultatima ove terapije su kontradiktorna [1]. Alotransplantacija koštne srži je poslednja terapijska opcija u: refrakternim, ili rekurentnim oblicima reaktivnog HLH;

kod bolesnika sa VAHS-om (teški oblici virusnih infekcija, ili malignitetom [7]).

Prognostički faktori značajni za ishod HLH u dečjem uzrastu su: hereditarni poremećaji, prisutna EBV infekcija, ili maligna bolest, difuzna intravaskularna koagulacija, neutropenija, poremećaj funkcije centralnog nervnog sistema, različiti laboratorijski markeri na početku bolesti i odgovor na terapiju. Kod odraslih osoba mlađih od 30 godina prognostički faktori koji utiču na ishod HLH su: koagulopatija, hiperferitinemija, porast  $\beta$ 2-mikroglobulina, anemija, trombocitopenija i žutica. Rana dijagnoza i promptna primena adekvatne specifične terapije kod postojanja niskog rizika su: kortikosteroidna terapija i terapija IVIG, i/ili, CyA. U slučaju visokog rizika preporučuje se primena etopozida. VAHS ima po-voljan ishod u 60–70% slučajeva. Teški oblici VAHS-a u različitim virusnim infekcijama, teški oblici EBV i hronična aktivna EBV-VAHS imaju visoku smrtnost do 70% [7,15,14].

### Literatura

1. Machaczka M. Genetic and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int Rev Allergol Clin Immunol.* 2011;17(3-4):63-71.
2. Atteritano M, David A, Bagnato G, Benianati C, Frisina A, Iria C, et al. Haemophagocytic syndrome in rheumatic patients: a systematic review. *Eur Rev for Med and Pharm Sci.* 2012;16:1414-24.
3. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders. Washington: ASH Education Book; 2009;1:127-31.
4. Bhattacharyya M, Ghosh MK. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: recent concept. *JAPI.* 2008;56:453-7.
5. Vučković N, Vučković D, Klem I. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Med Pregl.* 1991;44(5-6):254-7.
6. Janka GE. Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev.* 2007;21:245-53.
7. Douka E, Economiou F, Nanas S. Infectious associated with the hemophagocytic syndrome. *Hospital Chronicles.* 2012;7(1):16-24.
8. Grom AA, Mellins E. Macrophage activation syndrome: advances towards understanding pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22:5561-6.
9. Sredharan A, Bowyer S, Walalce CA, Robertson MJ, Schmidt K, Woolfrey AE, et al. Macrophage activation syn-

drome and other systemic inflammatory conditions after BMT. Bone Marrow Transplantation. 2006, 1-6. advance on-line publication, Bone Marrow Transplantation 27 february 2006; Available from://www.nature.com/bmt.

10. Tseng YT, Sheng WH, Lin BH, Lin CW, Wang JT, Chen YC, et al. Causes, clinical symptoms and outcomes of infectious diseases associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis in Taiwanese adults. *J Microbiol Immunol Infect.* 2011;44:191-7.

11. Casico A, Pernice LM, Baebler G, Delfino D, Biondo C, Beninati C, et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in zoonoses: a systematic review. *Eur Rev Med Pharm Sci.* 2012;16:1324-37.

12. Ansuini V, Rigante D, Esposito S. Debate around infection-dependent hemophagocytic syndrome in pediatrics. *BMC Inf* 2013,13:15.doi:10.1186/1471-2334-13-15. <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/13/15>

13. Gosh JB, Roy M, Bala A. Lymphohistiocytosis triggered by nosocomial infection. *Oman Med J.* 2009;(24):223-5.

14. Hot A, Girard Madoux MH, Vilard JP, Coppéré B, Ninet J. Successful treatment of cytomegalovirus-associated hemophagocytic syndrome by intravenous globulins. *Am J Hematol.* 2008;83:159-62.

15. Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Inf Dis* 2000;6:601-8.

16. Henter JI, Home A, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124-31.

Rad je primljen 20. VIII 2013.

Prihvaćen za štampu 20. VIII 2013.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:11-12:448-451.

17. Gupta S, Weitzman S. Primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical features, pathogenesis and therapy. *Exp Rev Clin Immunol* 2010;6:137-45.

18. David A, Iaria C, Giordano S, Iaria M, Casio A. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: forget me not. *Transpl Infect Dis.* 2012;14:E121-E123.

19. Fox CP, Lowe SH, Gothard P, Kishore B, Nellson J, O'Connor, et al. Epstein-Barr Virus associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults characterized by high viral genome load within circulating natural killer cells. *Clin Infect Dis.* 2010;51(1):66-9.

20. Kyung-Hwa Park, Ho-Sung, Sock-In Jung, Dong-Hyeon Shin, Jong-Hee Shin. Virus Syndrome Presenting with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Acute Human Immunodeficiency. *Yonsei Med J* 2008;49(2):325-38.

21. Freeman HR, Ramanan AV. Review of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arch Dis Child* 2011;96(7):688-93.

22. Virrrakul G, Sanpakit K, Tanphaichit VS, Mahasandana C, Jirarattanasopa N. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: an analysis of etiology and outcome. *J Med Assoc Thai* 2002;85:5530-41.

23. Gajinov Z, Vučković N, Đuran V, Matić M, Ivkov-Simić M, Rajić N. Virusni oblik hemofagocitnog sindroma sa kliničkom slikom eritrodermije: prikaz slučaja. *Med Pregl.* 2008;61(7-8):405-8.



## ORIGINALNI NAUČNI RADOVI ORIGINAL STUDIES

Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet<sup>1</sup>  
Opšta bolnica Subotica<sup>2</sup>  
Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad<sup>3</sup>

Originalni naučni rad  
*Original study*  
UDK 616-001:796.42.071.2  
DOI: 10.2298/MPNS1312453P

### QUADRICEPS TENDON RUPTURE – TREATMENT RESULTS

#### REZULTATI LEČENJA POKIDANE TETIVE ČETVOROGLAVOG MIŠIĆA BUTA

Iva POPOV<sup>1</sup>, Vladimir RISTIĆ<sup>2</sup>, Mirsad MALJANOVIĆ<sup>2</sup> and Vukadin MILANKOV<sup>3</sup>

#### Summary

**Introduction.** Quadriceps tendon rupture is a rare but rather serious injury. If this injury is not promptly recognized and early operated, it may lead to disability. This research was aimed at pointing out the results and complications of the quadriceps tendon rupture surgical treatment. **Material and Methods.** This retrospective multicentric study was conducted in a group of 29 patients (mostly elderly men). Lysholm knee scoring scale was used to evaluate the surgical results. The post-operative results were compared in relation to the type of tendon rupture reconstructions (acute or chronic), various surgical techniques, type of injuries (unilateral or bilateral) as well as the presence or absence of comorbid risk factors in the patients. **Results.** The average value of a Lysholm score was 87.6. Excellent and satisfactory Lysholm score results dominated in our sample of patients. Better post-operative results were recorded in the group of patients without risk factors, in case of a bilateral injury, and in case of an acute injury. The best result was obtained after performing the reconstruction using anchors, and the worst result came after using Codivilla technique. **Discussion and Conclusion.** Early diagnosis and surgical treatment are an absolute imperative in management of this injury. We have not proven that a certain surgical technique has an advantage over the others. A comorbid risk factor is related to a lower Lysholm score. Despite a few cases of complications, we can conclude that the surgical treatment yields satisfactory results.

**Key words:** Quadriceps Muscle; Tendon Injuries; Surgical Procedures, Operative; Suture Anchors; Early Diagnosis

#### Sažetak

**Uvod.** Kidanje tetive četvoroglavog mišića buta je retka ali ozbiljna povreda, čije neprepoznavanje i zakasneli hirurški tretman mogu da dovedu do gubitka funkcije zgloba kolena. Istraživanje je sprovedeno sa ciljem da se ukaže na rezultate i komplikacije operativnog lečenja ove povrede. **Materijal i metode.** Izvršena je multicentrična retrospektivna studija na 29 pacijenata. Uzorak su činili pretežno muškarci starijeg životnog doba. Rezultati operativnog lečenja su evaluirani uz pomoć Lysholm bodovne skale. Poređeni su postoperativni rezultati između svežih i zastarelih rekonstrukcija tetive, pri korišćenju različitih operativnih tehnika, kod jednostranih i obostranih povreda, kao i kod pacijenata sa prisutnim faktorima rizika u odnosu na one sa faktorima rizika. **Rezultati.** Prosečna vrednost Lysholm skora je 87,6. Na uzorku prevladavaju odlične i zadovoljavajuće vrednosti Lysholm skora. Bolji rezultati su zabeleženi u grupi pacijenata bez faktora rizika u odnosu na one bez, kod obostranih kidanja tetive u odnosu na jednostrane, kao i kod akutnih slučajeva kidanja u odnosu na hronične. Najbolji rezultat je dala operacija rekonstrukcije ankerima, a najlošiji Codivilla plastika tetive. Komplikacije su zabeležene u 9 slučajeva, sa najvećom učestalošću javljanja hipotrofije i atrofije četvoroglavog mišića buta. **Diskusija i zaključak.** Pravovremena dijagnostika i rana hirurška reparacija su osnovni imperativ pri lečenju ove povrede. Nismo uspeali da dokažemo da pojedina vrsta operativne tehnike ima prednost u odnosu na ostale. Komorbidno stanje sa faktorima rizika povezano je sa lošijim postoperativnim Lysholm skorom. Operativnim lečenjem, bez obzira na zabeležene slučajeve komplikacija, ostvaruju se zadovoljavajući rezultati.

**Ključne reči:** Kvadriceps; Povrede tetiva; Operativne hirurške procedure; Ankeri; Rana dijagnoza

#### Introduction

Although quadriceps tendon rupture is extremely rare, it is a very serious injury which requires prompt diagnosis and early surgical treat-

ment [1,2]. Not recognizing it on time with the consequent late surgical repair may result in disability and weakened function of the knee joint [3,4].

Early surgery of the ruptured tendon is the basic prerequisite of positive treatment outcome [5]. There





**Fig. 1.** A photograph showing Codivilla surgical technique

**Slika 1.** Fotografija Codivilla hirurške tehnike

are numerous dilemmas concerning surgical techniques [2,6-10]. In case of acute trauma, an end-to-end suture can be performed provided that there is enough tendon tissue left after tear [6]. When the rupture occurs at the osseous tendon junction, which is the most frequent spot, three longitudinal interosseous holes are made through the patella, and sutures are to be passed through them later on [6].

Scuderi technique can serve as one of the alternatives in treating acute tendon ruptures [7]. This surgical technique makes use of a distally based inverted triangle flap that originates from the proximal part of the ruptured tendon [3].

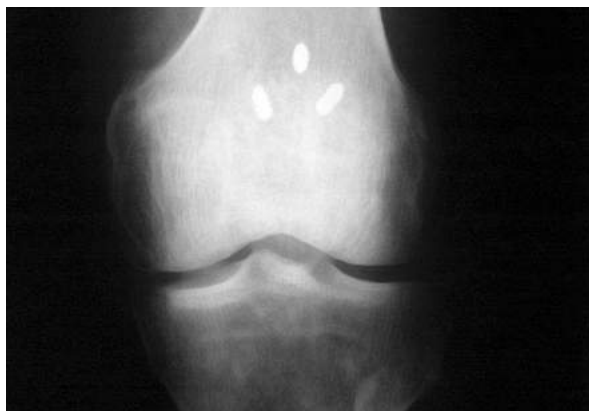
In case of chronic and neglected ruptures with retraction of the tendon and a large gap, Codivilla technique is highly recommended (**Figure 1**) [7], which results in lengthening and repair of the tendon [7]. Post-operative results of old and neglected ruptures are significantly worse when compared to promptly treated ones [11,12].

Recent literature data mention positive outcomes of repairing quadriceps tendon rupture using anchors (**Figure 2**), claiming that it is more advanced technique in comparison to others [9,10].

The aim of our research was to evaluate the results and complications of surgical treatment of quadriceps tendon rupture as well as the great importance of fast and accurate diagnosis and surgical treatment.

### Material and Methods

A retrospective multicentric study including 29 patients who had suffered from quadriceps tendon rupture was conducted. The results of surgical repair of quadriceps tendon rupture were analyzed. The study sample consisted of patients who were operated between 2002 and 2011 at the Department of Orthopedic Surgery and Traumatology, Clinical Center of Vojvodina, at the General Hospital in Subotica, as well as at the General Hospital Đorđe Joanović in Zrenjanin. The data about patients were



**Fig. 2.** An x-ray image of anchor reconstruction

**Slika 2.** Rendgenski snimak rekonstrukcije ankerima

collected from medical records and by interviewing patients on phone.

Most of the patients included in the study sample were men (n=28). The oldest patient was 73, the youngest 18; the average age was 54. A comorbid risk factor was found in 65% of the subjects. The most common risk factors were chronic renal insufficiency (7 subjects), diabetes mellitus (7 subjects) and obesity (4 subjects).

Four patients had bilateral injury, the right sided tear happened in 8 cases, while 17 patients hurt their left knee.

One patient suffered from the partial tendon rupture, while all the others had their quadriceps tendon torn completely. Regardless of the extent of rupture, all the injured were treated surgically.

Concerning the time that elapsed from getting injured until the operation, we deducted what the time required to make the diagnosis was. Injuries surgically treated within a week's time were defined as acute ones; all the other cases, operated after a week's time, were defined as chronic ones. Out of 29 subjects, 22 were operated within seven days from getting injured, which leads us to the conclusion that the diagnosis was set in an optimum term for the most of our patients.

Given the fact that the operation was mostly performed in the acute phase, the most frequent surgical technique used in our sample was tendon suture (n=11); in two cases the suture was reinforced with wire loop [13]. Transpatellar sutures were done in nine cases. One case of acute injury was treated by Scuderi technique and yet in another one, anchors with sutures and Bunell sutures were applied [9]. Codivilla surgical technique [7] was performed in six chronic tendon ruptures, as well as in two cases of an acute trauma.

After the operation, all patients wore immobilization with the knee fully extended for six weeks and only a partial leaning against the leg was allowed. Rehabilitation program was performed afterwards during next three months in order to recover previous motion range of the knee.

**Table 1.** Comparison of post-operative results between acute and chronic tears, unilateral and bilateral injuries and between patients with and without comorbid risk factors**Tabela 1.** Poređenje rezultata između svežih i zastarelih, obostranih i jednostranih kidanja, kao i između pacijenata sa faktorom rizika i bez njega

Type of injury <i>Tip povrede</i>	Average Lysholm knee scale score <i>Prosečna vrednost Lysholm skora</i>
Acute/ <i>Akutna</i>	89.15
Chronic/ <i>Hronična</i>	81.4
Unilateral/ <i>Jednostrana</i>	87
Bilateral/ <i>Obostrana</i>	92
Without risk factors/ <i>Bez faktora rizika</i>	90.13
With comorbid risk factor/ <i>Sa komorbidnim faktorom rizika</i>	86.4

After approximately 3.5 years (0.5-9 years), the check-up examination was performed, when the range of motion in the knee joint as well as the muscle volume of the quadriceps muscle 10 centimeters above the patella were measured. Quadriceps muscle hypotrophy was reported when the difference between the thighs measured 1.2 cm and atrophy was reported when this difference was more than 2 cm.

Surgical treatment results were evaluated by Lysholm subjective knee scoring scale [14] which refers to the presence and intensity of limping, locking sensation in the knee, giving way sensation from the knee or pain, need for using cane or crutches, signs of swelling, as well as the ability to climb the stairs or to squat [14]. The results were defined as excellent, satisfactory and poor or unsatisfactory when the Lysholm score was from 90 to 100, 80 to 89 and below 79, respectively.

The results of surgical treatment were compared in relation to the type of tendon rupture reconstructions (acute or chronic), various surgical techniques, type of injuries (unilateral or bilateral) as well as the presence or absence of comorbid risk factors in the patients. Special attention was paid to the possible presence and frequency of complications during the check-up examination.

The exclusion criteria were death of the patient or their failure to come to the check-up (four cases).

## Results

Lysholm knee scale values ranged from 63 to 100 in the study sample, the average value being

87.6. The excellent result was achieved in the majority of patients (n=12), a satisfactory result was present in nine and a poor or unsatisfactory result in four cases.

The comparison of Lysholm knee scale average values between the patients at risk and those without a risk factor showed that the latter had somewhat better results (**Table 1**). Three (out of four) cases of unsatisfactory Lysholm results were achieved in the patients with comorbid risk factor (**Table 2**).

Somewhat better results were recorded in the group of patients with promptly made diagnosis followed by an early surgical intervention (**Table 1**) compared to the chronic cases when the injury was not recognized and consequently not operated after a month's period or even longer (in one case even after one year).

Four patients with bilateral tendon rupture showed better surgical treatment results comparing to the group with unilateral injury (**Table 2**).

There was a slight difference between various surgical techniques. The best results were achieved by using tendon suture followed by fixation with anchors to the patella (**Table 2**). A somewhat worse Lysholm score (81) was recorded in the group of patients who had undergone Codivilla tendon repair technique.

Complications of surgical treatment were present in nine patients, the most frequent being hypotrophy or atrophy of quadriceps muscle (n=4). Other observed complications were tear of the wires during physical therapy, phlebothrombosis, rerupture, avulsion of patella bipartite, contracture, infection

**Table 2.** Comparison of surgical treatment results after using different surgical techniques**Tabela 2.** Poređenje rezultata operacije između različitih operativnih tehnika

Surgical techniques/ <i>Operativne tehnike</i>	Average Lysholm score/ <i>Prosečni Lysholm skor</i>
Tendon suture/ <i>Šav tetive</i>	86.3
Transpatellar sutures/ <i>Šavovi kroz čašicu</i>	91.2
Op.sec. Codivilla/ <i>Codivilla tehnika</i>	81
Op.sec. Scuderi/ <i>Scuderi tehnika</i>	86
Bunnels sutures/ <i>Bunnelovi šavovi</i>	82
Anchors with sutures/ <i>Ankeri sa šavovima</i>	95

and separating of one anchor, each occurring in one case only.

Seventeen patients claimed that their ability to perform everyday physical activity was fully recovered (three among them even go in for recreational sports now). Six subjects showed worse knee function in comparison to the pre-injury period.

## Discussion

Since a quadriceps tendon rupture is a very rare injury, only solitary case reports [15-17] or small case series from 5 to 42 patients [18- 23] can be found in literature. Our study sample, which included 29 patients operated in a ten-year-period in three clinical centers, may be considered a larger series.

This injury mostly occurs in males older than forty [1,24,25], as confirmed by the results of our study. Our study sample consisted of mostly elderly men, with the exception of an eighteen-year-old-boy. This exception from a much older age is explained by the mechanism of the trauma, which occurred under immense force during the car accident.

The quadriceps tendon is an extremely strong structure which can take extreme loads without a consequent tearing [2]. Degenerative and fibrous changes of a tendon contribute to its rupture [3]. According to Neubaur et al [26], the most frequent risk factors for quadriceps tendon rupture are obesity, diabetes, elderly age, chronic renal insufficiency and long-term hemodialysis, secondary hyperparathyroidism, rheumatic diseases, systemic corticosteroid therapy, which all lead to insufficient blood supply of the muscle and tendon [3,26]. When there is a comorbid risk factor present, there are more chances for quadriceps tendon rupturing even without any significant trauma [27], which is in accordance with the frequency of risk factors of 65.5% observed in our sample.

The results of surgical treatment were evaluated according to the Lysholm knee scoring scale [14]. The average Lysholm score in our sample (87.6) is the most similar to the result of the research made by Konrath et al [32].

The most frequently used method for managing an acute case of tendon rupturing are transpatellar sutures pulled through the drilled holes in the patella [6,7,13]. However, the most frequently performed operation technique in our sample, is an end-to-end suture (n=11). Vainionpaa et al came to a similar conclusion in their research and they claim that an end-to-end suture is an efficient method provided that there is enough tendon tissue left after the trauma [8]. Some authors state that there is no particular difference between various surgical techniques with respect to final results of surgical treatment [9,28-30]. Unlike the results obtained by Lighthart et al [9], Brandon claims in his study [10] that the reconstruction using anchors has many advantages such as simplicity, minimal invasiveness, shorter duration of operation and reduced possibili-

ty of rerupture. On the other hand, this method is one of the most financially demanding [9]. It was performed in one case our study sample and it gave excellent post-operative result.

Early diagnosis is of the greatest importance, given the fact that the delay of surgical intervention results in prolonged physiotherapy, incapacity to extend the knee, inadequate flexion and difficulties in walking [31]. Early surgical intervention is an absolute imperative in treating quadriceps tendon rupture [3,6,7,13,18,30,32]. There are different recommendations with respect to the optimal period for performing a surgery: Scuderi claimed that an early intervention is the one performed within three days after injury, while Rougraff et al define the optimal time for surgical intervention as the period of one to two weeks at most [11,31]. We have defined an injury as a fresh or acute one if it is surgically managed within a week from injuring. The fact that our patients whose injury had been managed early showed better post-operative results than ones with chronic one confirms the above statements. Wenzl et al [28] have also come to the conclusion that the final post-operative result mostly depends on the time of performing the surgery. Out of 24 patients operated within the fourteen days after injury, 20 showed excellent results and 4 of them had good post-operative results. On the other hand, out of five patients operated after two weeks' period, two had satisfactory results and even three showed unsatisfactory post-operative results [28]. Contrary to that, Shah et al [5] have failed to confirm that an early intervention improves final result, but they underline the importance of further dealing with this issue. The same researchers [5] believe that the age and the presence of risk factor affects the treatment results, claiming that much better post-operative results can be seen in younger patients who do not suffer from any disease falling into the risk factor category. Unlike this research [5], our study comes up with the result of just slightly lower Lysholm score in the patients who have comorbid risk factor, which is nevertheless considered satisfactory on average (86.4%). On the other hand, even three of four cases with poor results were recorded in those patients who had had a risk factor condition or disease.

Bilateral quadriceps tendon ruptures are very rare [5]. By comparing the results of 55 bilateral tendon ruptures, Shah et al [5] have concluded that bilateral tears show worse post-operative results than the unilateral ones. By comparing unilateral and bilateral injuries, we have come to somewhat different results since a better result was obtained in the patients with bilateral injuries in our study sample. This fact could be explained by a small number of subjects in our sample.

Only a few studies have dealt with the problem of post-operative complications in cases of the quadriceps tendon rupture [28,30]. Serious complications such as deep venous thrombosis and pulmonary embolism are rather rare [28,30], and they



are most probably due to long-term immobilization. Deep venous thrombosis developed in one of our patients. Frequent post-operative complications include difficulties in performing motions in the knee joint and also difficulties in walking, low patella, limited flexion, pain and muscle weakness [33]. The most common complication in our sample was hypotrophy, which could be explained by insufficiently aggressive physical therapy [33]. This issue should be examined more thoroughly in some future research. On the other hand, an aggressive physical therapy could cause rerupture [34], which also occurred as a complication in our sample. Konrath et al [32] noticed high frequency of reruptured tendons in the patients who had had total knee prosthesis.

One of the drawbacks of our study is the inability to measure the isokinetic strength of the quadriceps muscle, which would certainly make the results more objective. Most of our patients did not undergo additional diagnostic procedures, such as check-up radiography, magnetic resonance imaging or ul-

trasound imaging. A pathohistological analysis of the ruptured tendon might give an answer to some unresolved questions about the origin and pathogenesis of this complex injury. Some further studies should take into consideration other factors that could affect the treatment outcome, such as type, length, and aggressiveness of physiotherapy.

### Conclusion

Early diagnosis and surgical intervention are the imperative in management of quadriceps tendon rupture. We have failed to confirm that one surgical technique has any advantages over the others. Comorbid risk factors contribute to a lower Lysholm score. Most subjects from our study sample have resumed their physical abilities to the extent they had prior to the injury. Generally speaking, surgical intervention seems to be the best solution for treating quadriceps tendon rupture since it gives rather satisfactory results in spite of reported cases with post-operative complications.

### References

- Bumbaširević M, Lešić A. Acute injuries of the extensor mechanism of the knee. *Curr Orthop*. 2005;19:49-58.
- Ilan I, Tejwani N, Keschner M, Leibman M. Quadriceps tendon rupture. *J Am Acad Orthop Surg*. 2003;11:192-200.
- Banović D. *Traumatologija koštano-zglobnog sistema*. 2. izd. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1998.
- Ristić V, Maljanović M, Popov I, Harhaji V, Milankov V. Povrede tetive četvoroglavog mišića buta. *Med Pregl*. 2013;66:121-5.
- Shah M. Outcomes in bilateral and simultaneous quadriceps tendon rupture. *Orthopedics*. 2003;26:797.
- Scuderi G. *The patella*. 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 1995.
- Cushner F, Norman S, Scuderi G. *Surgical techniques for the knee*. 3rd ed. New York: Thieme; 2005.
- Vainionpaa S, Bostman O, Paitiala H, Rokkanen P. Rupture of the quadriceps tendon. *Acta Otrhop Scand* 1985;56:433-5.
- Lighthart W, Cohen D, Levine, R Parks B, Henry R, et al. Suture Anchor Versus suture through tunnel fixation for quadriceps tendon rupture: a biomechanical study. *Orthopedics* 2008;31(5):441.
- Brandon D, Bushnell MD. The use of suture anchors to repair the ruptured quadriceps tendon. *Curr Orthop Pract*. 2008;19(3):314-20.
- Rougraff BT, Reek CC, Essenmacher J. Complete quadriceps tendon ruptures. *Orthopedics*. 1996;19:509-14.
- Shah M, Jooma N. Simultaneous bilateral quadriceps tendon rupture while playing basketball. *Br J Sports Med*. 2002;36:152-3.
- Crenshaw AH. *Campbell's surgical orthopaedics*. 8th ed. St Louis: Mosby; 1992.
- Lysholm J, Gillquist J. Evaluation of the ligament surgery results with special emphasis on use of scoring scale. *Am J Sports Med*. 1982;10:150-4.
- Preston FS, Adicoff A. Hyperparathyroidism with avulsion of three major tendons: report of a case. *N Engl J Med* 1962;266:968-71.
- Benecke P, Krug F, Wholschlager Ch, Psathakis D. A rare cause of rupture of the quadriceps tendon. *Lancet*. 2000;356:1236.
- Wani NA, Malla HA, Kosar T, Dar IM. Bilateral quadriceps tendon rupture as the presenting manifestation of chronic kidney disease. *Indian J Nephrol [serial online]* 2011 [cited 2012 Feb 11];21:48-51. Available from: <http://www.indianjephrol.org/text.asp?2011/21/1/48/78079>
- MacEachern AG, Plewes JL. Bilateral simultaneous spontaneous rupture of the quadriceps tendons. *J Bone Joint Surg*. 1984;66:81-3.
- Trobisch P, Bauman M, Weise K, Stuby F, Hak J. Histologic analysis of ruptured quadriceps tendons. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2010;18:85-8.
- Pei YC, Hsieh PC, Huang LZ, Chiang CK. Simultaneous bilateral quadriceps tendon rupture in a uremic patient. *Formos J Musculoskelet Disord*. 2011;2:35-9.
- Fernandez-Baillo N, Garay EG, Ordóñez JM. Rupture of the quadriceps tendon after total knee arthroplasty: a case report. *J Arthroplasty*. 1993;8(3):331-3.
- Blasier RB, Ciullo JV. Rupture of the quadriceps tendon after arthroscopic lateral release. *Arthroscopy*. 1986;2(4):262-3.
- Viola R, Marzano N, Vianello R. Rupture of the quadriceps tendon after arthroscopic lateral meniscectomy: a post-operative complication? *Arthroscopy* 2001;17:E4.
- Shah M. Simultaneous bilateral rupture of quadriceps tendons: analysis of risk factors and associations. *South Med J*. 2002;95:860-6.
- Figueroa D, Calvo R, Vaisman A. Spontaneous and simultaneous bilateral rupture of the quadriceps tendon in a patient with osteogenesis imperfecta. *Knee*. 2006;13:158-60.
- Neubauer T, Wagner M, Potschka T, Riedl M. Bilateral, simultaneous rupture of the quadriceps tendon: a diagnostic pitfall? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2007;15:43-53.
- Heyde CE, Mahlfeld K, Stahel PF, Kayser R. Ultrasonography as a reliable diagnostic tool in old quadriceps tendon ruptures: a prospective multicentre study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2005;13:564-8.



28. Wenzl ME, Kirchner R, Seide K, Strametz S, Jürgens C. Quadriceps tendon ruptures- is there a complete functional restitution? *Injury*. 2004;35:922-6.

29. Shah MK. Simultaneous bilateral quadriceps tendon rupture in renal patients. *Clin Nephrol* 2002;58:118-21.

30. O'Shea K, Kenya P, Donovan J, Condon F, McElwain JP. Outcomes following quadriceps tendon ruptures. *Injury* 2002;33(3):257-60.

31. Scuderi G. Ruptures of the quadriceps tendon: study of 20 tendon ruptures. *Am J Surg*. 1958;9:626-35.

Rad je primljen 28. VI 2013.

Recenziran 6. IX 2013.

Prihvaćen za štampu 19. IX 2013.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:11-12:453-458.

32. Konrath GA, Chen D, Lock T, Goitz HT, Watson JT, Moed BR, et al. Outcomes following repair of quadriceps tendon ruptures. *J Orthop Trauma*. 1998;12:273-9.

33. West Jesse L, Keene JS, Kaplan LD. Early motion after quadriceps and patellar tendon repairs. outcomes with single-suture augmentation. *Am J Sports Med*. 2008;36:316-23.

34. Ramseier LE, Werner CML, Heinzlmann M. Quadriceps and patellar tendon rupture. *Injury*. 2006;37:516-9.

Institut za javno zdravlje Vojvodine, Novi Sad<sup>1</sup>  
 Klinički centar Vojvodine, Klinika za infektivne bolesti, Novi Sad<sup>2</sup>  
 Klinika za ginekologiju i akušerstvo<sup>3</sup>  
 Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet Novi Sad<sup>4</sup>

Originalni naučni rad  
*Original study*  
 UDK 616.993:618.2  
 DOI: 10.2298/MPNS1312459J

## INFEKCIJE TOKSOPLAZMOM GONDII KOD GRAVIDNIH ŽENA

### *TOXOPLASMA GONDII INFECTION IN PREGNANT WOMEN*

Vera JERANT PATIĆ<sup>1,4</sup>, Vesna MILOŠEVIĆ<sup>1,4</sup>, Ivana HRNJAKOVIĆ CVJETKOVIĆ<sup>2,4</sup>,  
 Aleksandra PATIĆ<sup>1,4</sup>, Sandra STEFAN MIKIĆ<sup>2,4</sup> i Marina RISTIĆ<sup>3</sup>

#### Sažetak

**Uvod.** Cilj rada bio je da se utvrdi procenat seropozitivnih trudnica, odnosno, gravidnih žena inficiranih Toksooplazmom gondii, što bi omogućilo sagledavanje opasnosti od nastanka kongenitalne toksoplazmoze u našoj sredini. **Materijal i metode.** U periodu od dve godine, serološki su pregledane 662 trudnice iz Vojvodine. Rađeni su imunoenzimski dijagnostički testovi za dokazivanje antitela IgM i IgG klase protiv Toksooplazme gondii (*Toxoplasma gondii*) i reakcija vezivanja komplementa za dokazivanje ukupnih antitela protiv Toksooplazme gondii. **Rezultati i diskusija.** Seropozitivnost je utvrđena kod 180 gravidnih žena (27,19%). Od 135 trudnica, pregledanih u okviru rutinske kontrole u trudnoći, seropozitivnih je bilo 16,3%, a od 5 dokazanih sasvim svežih infekcija Toksooplazmom gondii, čak 3 su otkrivene u grupi gravidnih žena koje su bile podvrgnute rutinskoj kontroli bez ikakvih simptoma. Detaljno je analizirana učestalost seropozitivnih nalaza prema kliničkim dijagnozama i mestu stanovanja gravidnih žena (gradska i seoska sredina). Uporedno su prikazani, komentarisani i interpretirani rezultati dobijeni urađenim serološkim reakcijama, uz preporuke za primenu dodatnih pregleda (npr. test aviditeta IgG antitela), radi precizne dijagnostike. **Zaključak.** Može se zaključiti da nastanak kongenitalne toksoplazmoze još uvek predstavlja problem u našoj sredini i da je najbolja prevencija pravovremena i adekvatna kontrola trudnica na prisustvo infekcije Toksooplazmom gondii.

**Cljučne reči:** Protozoalna antitela; Toksooplazmoza; Toksooplazma; Žensko; Kongenitalna toksoplazmoza; Trudnica; Vertikalni prenos infekcije; Imunoglobulin G; Imunoglobulin M; Faktori rizika

#### Uvod

Intrauterina oštećenja ploda usled toksoplazmoze majke predmet su mnogobrojnih ispitivanja i rasprava među lekarima u različitim delovima sveta [1–5]. Međutim, svi se slažu, da u slučaju akutne primoinfekcije majke u toku trudnoće, dolazi do pre-

#### Summary

**Introduction.** The aim of this study was to determine the percentage of seropositive pregnant women, i.e. of pregnant women infected with *Toxoplasma gondii* in order to provide an insight into the risk of developing congenital toxoplasmosis in our community. **Material and Methods.** In the period of two years, 662 pregnant women from Vojvodina were examined serologically. The enzyme-linked immunosorbent assay tests were performed to determine IgM and IgG antibodies against *Toxoplasma gondii* and the complement fixation test was done to detect total antibodies against *Toxoplasma gondii*. **Results and Discussion.** Seropositivity was determined in 180 pregnant women (27.19%). Of 135 pregnant women examined in the routine control in pregnancy, 16.30% were seropositive and out of five proven, completely new *Toxoplasma gondii* infections, three were detected in pregnant women who had undergone the routine check-up for no specific symptoms. A detailed analysis of the frequency of seropositive findings in relation to clinical diagnoses and the place of residence of pregnant women (urban and rural areas) was performed. At the same time, the results from the serological reactions were presented, commented and interpreted, and recommendations were given for the implementation of additional examinations (eg, IgG antibody avidity test) in order to make the accurate diagnosis. **Conclusion.** It can be concluded that the occurrence of congenital toxoplasmosis is still a problem in our community and that the best prevention is the prompt and adequate examination of pregnant women for the presence of *Toxoplasma gondii* infection.

**Key words:** Antibodies, Protozoan; Toxoplasmosis; *Toxoplasma*; Female; Toxoplasmosis, Congenital; Pregnant Women; Infectious Disease Transmission, Vertical; Immunoglobulin G; Immunoglobulin M; Risk Factors

laska Toksooplazme gondii na plod i do intrauterinog oštećenja ploda [3–5]. Od vremena infekcije, a i od nekih drugih faktora zavisi da li će pri tome doći do pobačaja, prevremenog porođaja, kongenitalnih malformacija, ili drugih oštećenja ploda [6–9]. Svi ovi podaci su vrlo značajni za rano otkrivanje, kao i za prevenciju ovakvih oštećenja ploda.

Ovaj rad je nastao u sklopu istraživanja u okviru projekta TR3 1084 pod pokroviteljstvom Ministarstva nauke Republike Srbije

Zahvalnost na saradnji biologima Centra za virusologiju mr Jeleni Radovanov i mr Gordani Kovačević

Adresa autora: Prof. dr Vera Jerant Patić, Institut za javno zdravlje Vojvodine,  
 21000 Novi Sad, Futoški put 121, E-mail: sandrapatic@neobee.net

**Skraćenice**

- ELISA test – imunoenzimski dijagnostički test  
 RVK – reakcija vezivanja komplementa – grupnospecifični dijagnostički test

**Materijal i metode**

U periodu od dve godine serološki su pregledane 662 trudnice iz svih delova Vojvodine. Najviše pregledanih bilo je iz Južnobačkog okruga. Cilj ispitivanja bio je da se utvrdi procenat seropozitivnih, odnosno, inficiranih Toksoplazmom gondii. Većina pregledanih trudnica bile su hospitalizovane ili ambulantno kontrolisane na Klinici za ginekologiju i akušerstvo u Novom Sadu, a ostale su bile lečene ili kontrolisane u domovima zdravlja i ginekološkim ambulanzama širom Vojvodine.

Za utvrđivanje seropozitivnosti na Toksoplazmu gondii rađen je *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA test) (firme *Euroimmun*), kojim su određivana specifična antitela IgM i IgG klase protiv Toksoplazme gondii u uzorcima bolesničkih seruma. Prema potrebi, određivan je i aviditet IgG antitela pomoću uree [10,11]. Visok aviditet pokazivao je da se radi o davno nastalim specifičnim antitelima IgG klase, a nizak aviditet bio je pokazatelj da su dokazana IgG antitela nedavno nastala. Izvođenje ELISA testa i interpretacija rezultata bili su prema uputstvima proizvođača. Kao kontrolni test rađena je i reakcija vezivanja komplementa (RVK), kojom se dokazuju ukupna antitela (IgM i IgG klase) protiv Toksoplazme gondii. Antigen za RVK pripremljen je u Centru za virusologiju Instituta za javno zdravlje Vojvodine po metodi Terzina i saradnika [12]; RVK test postao je nešto kasnije pozitivan u toku infekcije, nije bio mnogo osetljiv, ali je specifičan i reproducibilan. Među ukupnim antitelima, koja se dokazuju ovom metodom, najveći procenat su IgG antitela. Ovaj test

je služio kao kontrolni i skrining test – da pomogne interpretaciju rezultata.

Statistička značajnost je utvrđena  $X^2$  testom sa korekcijom po Yatesu.

**Rezultati**

U **Tabeli 1** prikazana je učestalost seropozitivnih nalaza na Toksoplazmu gondii kod pregledanih trudnica prema kliničkoj dijagnozi sa kojom su upućene na serološki pregled. Vidi se da je, od 662 pregledane trudnice, seropozitivnih bilo 180 (27,19%). Najviše seropozitivnih (31,25%) bilo je u grupi trudnica koje su u prethodnoj trudnoći ili u ranijim trudnoćama rodile mrtvo dete, ili je došlo do smrti ploda tokom trudnoće. Od 406 gravidnih žena, koje su bile upućene na pregled radi pretećeg pobačaja, ili su već imale jedan ili više spontanih pobačaja, seropozitivnih je bilo 121 (29,80%). Grupa trudnica, koje su u prethodnim trudnoćama rodile dete sa malformacijama, bila je relativno mala (svega 7 trudnica), ali je seropozitivnih među njima bilo 28%. Gravidne žene, koje su u okviru rutinske kontrole u trudnoći bile pregledane i na Toksoplazmu gondii, bile su seropozitivne u 16,3% slučajeva. Prema tome, statistički značajno češće je dokazana seropozitivnost na Toksoplazmu gondii kod žena koje su imale patološke trudnoće i porođaje, nego kod zdravih trudnica  $X^2 = 9,49$ .

U **Tabeli 2** prikazana je učestalost seropozitivnih nalaza na Toksoplazmu gondii kod pregledanih trudnica prema mestu stanovanja. Vidi se da je bilo pregledano znatno više trudnica iz gradskih sredina (ukupno 428), dok su sa sela bile 234 trudnice. Procenat seropozitivnih u gradskim sredinama bio je 22,66%, a u grupi trudnica sa sela bilo je seropozitivnih 35,47%. Prema tome, statistički značajno više trudnica sa sela bilo je inficirano Toksoplazmom gondii u odnosu na trudnice iz grada  $X^2 = 11,89$ .

**Tabela 1.** Rezultati seroloških pregleda trudnica na Toksoplazmu gondii prema kliničkoj dijagnozi  
**Table 1.** Results of serological testing of pregnant women to *Toxoplasma gondii* in relation to the clinical diagnosis

Dijagnoza/Diagnosis	Pozitivni/Positive	Ispitani/Tested	% pozitivnih/% positive
<i>Ab. imminens/Ab. spontaneous</i> (Rodila mrtvo dete/stillborn child) <i>Fetus mortus in utero/Missed ab.</i>	121	406	29,8%
Rodila dete sa malformacijama <i>Child born with congenital malformations</i>	7	25	28%
Rutinska kontrola u graviditetu <i>Routine check-up in pregnancy</i>	22	135	16,3%
Ukupno/Total	180	662	27,19%

**Tabela 2.** Rezultati seroloških pregleda trudnica na Toksoplazmu gondii prema mestu stanovanja  
**Table 2.** Results of serological testing of pregnant women to *Toxoplasma gondii* in relation to the place of residence

Mesto stanovanja/Place of residence	Pozitivni/Positive	Ispitani/Tested	% pozitivnih/% positive
Selo/Rural	83	234	35,47%
Grad/Urban	97	428	22,66%
Ukupno/Total	180	662	27,19%

**Tabela 3.** Upporedni prikaz rezultata dobijenih serološkim reakcijama prema kliničkoj dijagnozi  
**Table 3.** Comparative review of the results obtained by serological reactions in relation to the clinical diagnosis

Dijagnoza/Diagnosis	IgM + IgG – RVK/CFT –		IgM + IgG + RVK/CFT +		IgM - IgG + RVK/CFT +		IgM - IgG + RVK/CFT -	
	Pozitivni/ ispitani Positive/ tested	% pozitivnih % positive	Pozitivni/ ispitani Positive/ tested	% pozitivnih % positive	Pozitivni/ ispitani Positive/ tested	% pozitivnih % positive	Pozitivni/ ispitani Positive/ tested	% pozitivnih % positive
<i>Ab. imminens</i>	1/26	3,85%	2/26	7,69%	3/26	11,54%	1/26	3,85%
<i>Ab. spontaneous</i>	1/380	0,26%	24/380	6,32%	85/380	22,37%	4/380	1,05%
Rodila mrtvo dete <i>stillborn child</i> <i>Missed ab.</i> <i>Fetus mortuus in utero</i>	0/96	/	3/96	3,13%	25/96	26,04%	2/96	2,08%
Rodila dete sa malformacijama/ <i>Child</i> <i>born with congenital</i> <i>malformations</i>	0/25	/	0/25	/	5/25	20%	2/25	8,0%
Rutinska kontrola u graviditetu/ <i>Routine</i> <i>control in pregnancy</i>	3/135	2,22%	1/135	0,74%	14/135	10,37%	4/135	2,96%
Ukupno/ <i>Total</i>	5/662	(0,76%)	30/662	4,53%	132/662	19,94%	13/662	1,96%
Interpretacija rezultata <i>Interpretation of</i> <i>results</i>	Sasvim sveža infekcija (prve 2 nedelje) <i>Entirely new infection</i> <i>(first 2 weeks)</i>		Sveža infekcija u evoluciji (od 2-3 nedelje do 2 meseca) <i>New infection in</i> <i>development (from</i> <i>2-3 weeks to 2 months)</i>		Infekcija stara preko 2 meseca do 1 godine <i>Infection between 2</i> <i>months and 1 year old</i>		Stara infekcija (starija od 1-1,5 godine) <i>Old infection (1-1.5</i> <i>year or older)</i>	

CFT - Complement fixation test

U Tabeli 3 dat je uporedni prikaz rezultata dobijenih serološkim reakcijama prema kliničkim dijagnozama. Vidi se da je kod pet trudnica (0,76%) utvrđena sasvim sveža (rana) infekcija Toksoplazmozom gondii (ELISA test za dokazivanje IgM antitela bio je pozitivan, a ELISA test za dokazivanje antitela IgG klase bio je negativan, kao i RVK test). Interesantno je da su tri od pet trudnica bile

slučajno otkrivene, tj. bile su iz grupe gravidnih žena, koje su, u okviru rutinske kontrole u trudnoći, bile pregledane i na Toksoplazmozu gondii.

Kod 30 pregledanih trudnica (4,53%) potvrđena je sveža infekcija u evoluciji, dakle, akutna infekcija koja je već napredovala (od 2-3 nedelje do 2 meseca). Kod ovih 30 trudnica bili su pozitivni i ELISA testovi za dokazivanje IgM i IgG antitela,

**Tabela 4.** Upporedni prikaz rezultat dobijenih serološkim reakcijama prema mestu stanovanja  
**Table 4.** Comparative review of the results obtained by serological reactions in relation to the place of residence

Mesto stanovanja <i>Place of residence</i>	IgM + IgG – RVK/CFT –		IgM + IgG + RVK/CFT +		IgM - IgG + RVK/CFT +		IgM - IgG + RVK/CFT -	
	Pozitivni/ ispitani Positive/ tested	% pozitivnih % positive	Pozitivni/ ispitani Positive/ tested	% pozitivnih % positive	Pozitivni/ ispitani Positive/ tested	% pozitivnih % positive	Pozitivni/ ispitani Positive/ tested	% pozitivnih % positive
Selo/ <i>Rural</i>	0/234	/	12/234	5,13%	66/234	28,21%	5/234	2,14%
Grad/ <i>Urban</i>	5/428	1,17%	18/428	4,21%	66/428	15,42%	8/428	1,87%
Ukupno/ <i>Total</i>	5/662	0,76%	30/662	4,53%	132/662	19,94%	13/662	1,96%
Interpretacija rezultata <i>Interpretation of</i> <i>results</i>	Sasvim sveža infekcija (prve 2 nedelje) <i>Entirely new infection</i> <i>(first 2 weeks)</i>		Sveža infekcija u evoluciji (od 2-3 nedelje do 2 meseca)/ <i>New infec-</i> <i>tion in development (from</i> <i>2-3 weeks to 2</i> <i>months)</i>		Infekcija stara preko 2 meseca do 1 godine <i>Infection between 2</i> <i>months and 1 year old</i>		Stara infekcija (starija od 1-1,5 godine) <i>Old infection (1-1.5</i> <i>year or older)</i>	

CFT - Complement fixation test



kao i RVK test. Značajno više ovakvih nalaza bilo je kod trudnica koje su bile upućene zbog pretećeg pobačaja (7,69%), ili spontanog pobačaja (6,32%), nego kod svih ostalih trudnica  $X^2 = 7,42$ .

Starija infekcija (od 2 meseca do 1 godine) dokazana je kod 132 trudnice (19,94%). Kod njih su bila negativna IgM antitela na Toksoplazmozom gondii, a IgG antitela (dobijena ELISA testom) i RVK test bili su pozitivni. Značajno više ovih infekcija utvrđeno je kod trudnica koje su u anamnezi imale spontane pobačaje, rodile mrtvo dete, ili je došlo do intrauterine smrti ploda, kao i kod trudnica koje su rodile dete sa malformacijama, u odnosu na grupu normalnih trudnica i trudnica upućenih radi sumnje na preteći pobačaj  $X^2 = 10,96$ .

Kod 13 pregledanih trudnica (1,96%) dokazana je stara infekcija (starija od 1-1,5 godina). Kod njih je ELISA IgM test bio negativan, ELISA IgG test pozitivan i IgG antitela bila su visokog aviditeta, dok je RVK test bio negativan ili graničan. Trudnica sa ovakvim rezultatima ima malo u svakoj kliničkoj grupi (formiranoj prema uputnim dijagnozama), te zbog malih brojeva, ovi rezultati ne mogu imati istu vrednost.

Od ukupno 180 seropozitivnih trudnica, najveći broj njih, tj. 132 (73,33%) imale su stariju infekciju Toksoplazmozom gondii (staru od 2 meseca do 1 godine).

U **Tabeli 4** dat je uporedni prikaz rezultata seroloških reakcija prema mestu stanovanja ispitanica. Vidi se da su svih 5 sasvim svežih infekcija Toksoplazmozom gondii dijagnostikovane kod trudnica iz grada, dok su starije infekcije bile značajno češće kod pregledanih gravidnih žena koje su živele na selu  $X^2 = 14,70$ .

## Diskusija

Potvrđen je značaj i neophodnost da se žene generativnog doba pre trudnoće i trudnice redovno pregledaju i na prisustvo infekcije Toksoplazmozom gondii. Pri izboru dijagnostičkih seroloških reakcija potrebno je voditi računa o dijagnostičkim mogućnostima, odnosno, o dijagnostičkom rasponu pojedinih seroloških reakcija koje se koriste za serološko otkrivanje infekcija izazvanih Toksoplazmozom gondii. Neophodno je da se, odabranim dijagnostičkim testovima, može proceniti da li se radi o akutnoj (tek nastaloj infekciji), ili o starijoj infekciji, odnosno, sasvim staroj infekciji. Zato je bitno da se, korišćenim testovima, mogu dokazati antitela IgM klase (kao pokazatelji akutne infekcije) i antitela IgG klase. Pošto se specifična antitela protiv Toksoplazme gondii, prema podacima iz literature, mogu održati u serumima

nešto duže nego, na primer, kod virusnih infekcija, vrlo je bitno da se, zbog procene akutnosti infekcije, rade dve serološke reakcije (npr. ELISA test i RVK metoda) [13,14]. RVK dokazuje ukupna antitela, ali pretežno IgG klase, kasnije postaje pozitivna u toku infekcije i ranije postaje negativna od ELISA IgG testa [13,15]. Takođe je vrlo važno znati da prisustvo reumatoidnog faktora u serumu ispitivane osobe, može dati lažno pozitivan rezultat da su prisutna IgM antitela protiv Toksoplazme gondii, što bi značilo akutnu infekciju [16,17]. Reumatoidni faktor je antitelo IgM klase protiv sopstvenih IgG antitela, a javlja se kod nekih autoimunih bolesti, ali i kod virusnih infekcija [16,17]. Zato je potrebno eliminisati reumatoidni faktor eventualno prisutan u serumu. Kod nejasnih seroloških rezultata, vrlo je bitno da se uradi aviditet dokazanih IgG antitela (pomoću uree). Visok aviditet govori da se radi o davno nastalim IgG antitelima, a nizak aviditet, o relativno nedavno stvorenim antitelima IgG klase (tj. relativno svežoj infekciji) [18,19].

Prikazani rezultati su pokazali da je kod žena koje su imale patološke trudnoće i porođaje značajno češće utvrđena seropozitivnost kao posledica infekcije Toksoplazmozom gondii, nego kod žena sa normalnim trudnoćama, što se slaže sa podacima iz literature [20–23]. Dokazano je da je značajno više trudnica sa sela bilo inficirano Toksoplazmozom gondii. S obzirom da je na serološke preglede bilo upućeno skoro upola manje trudnica sa sela, u odnosu na broj upućenih trudnica iz grada, potrebno bi bilo da se ubuduće redovnije i u većem broju kontrolišu trudnice iz seoskih sredina na Toksoplazmu gondii.

## Zaključak

Činjenica da je od 662 pregledane trudnice njih 180 (27,19%) bilo seropozitivno, kao i da je od 135 gravidnih žena, pregledanih u okviru rutinskih kontrole u trudnoći, seropozitivnih bilo 16,3%, govori o potrebi da se vrše redovni pregledi žena pre trudnoće, kao i stalne serološke kontrole trudnica u našoj sredini. U prilog ovome je i podatak da je od ukupno 5 sasvim svežih infekcija Toksoplazmozom gondii, čak 3 bilo otkriveno u grupi gravidnih žena koje su, bez ikakvih simptoma, u okviru rutinske kontrole u trudnoći, bile pregledane i na Toksoplazmu gondii.

Na osnovu svega što je prikazano, može se zaključiti da nastanak kongenitalne toksoplazmoze još uvek predstavlja problem u našoj sredini i da je najbolja prevencija pravovremena i adekvatna kontrola žena generativnog doba i trudnica na prisustvo infekcije Toksoplazmozom gondii.

### Literatura

1. Lopes FM, Gonçalves DD, Mitsuka-Breganó R, Freire RL, Navarro IT. *Toxoplasma gondii* infection in pregnancy. *Braz J Infect Dis*. 2007;11(5):496-506.
2. Kapperud G, Jenum PA, Stray-Pedersen B, Melby KK, Eskild A, Eng J. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in pregnancy: results of a prospective case-control study in Norway. *Am J Epidemiol*. 1996;144(4):405-12.
3. Sakikawa M, Noda S, Hanaoka M, Nakayama H, Hojo S, Kakinoki S, et al. Anti-toxoplasma antibody prevalence, primary infection rate, and risk factors in a study of toxoplasmosis in 4,466 pregnant women in Japan. *Clin Vaccine Immunol*. 2012;19(3):365-7.
4. Cook AJC, Gilbert RE, Buffolano W, et al. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case control study. *Br Med J* 2000;321:142-7.
5. Jenum PA, Stray-Pedersen B, Melby KK, Kapperud G, Whitelaw A, Eskild A, et al. Incidence of *Toxoplasma gondii* infection in 35,940 pregnant women in Norway and pregnancy outcome for infected women. *J Clin Microbiol*. 1998;36(10):2900-6.
6. Kravetz JD, Federman DG. Toxoplasmosis in pregnancy. *Am J Med*. 2005;118(3):212-6.
7. Bobić B, Nikolić A, Djurković-Djaković O. Identification of risk factors for infection with *Toxoplasma gondii* in Serbia as a basis of a program for prevention of congenital toxoplasmosis. *Srp Arh Celok Lek*. 2003;131(3-4):162-7.
8. Rorman E, Zamir CS, Rilakis I, Ben-David H. Congenital toxoplasmosis-prenatal aspects of *Toxoplasma gondii* infection. *Reprod Toxicol*. 2006;21(4):458-72.
9. Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2008;47(4):554-66.
10. Remington JS, Thulliez P, Montoya JG. Recent developments for diagnosis of toxoplasmosis. *J Clin Microbiol*. 2004;42:941-5.
11. Montoya JG, Huffman HB, Remington JS. Evaluation of the immunoglobulin G avidity test for diagnosis of toxoplasmic lymphadenopathy. *J Clin Microbiol*. 2004;42:4627-31.
12. Terzin A, Vujkov V. Preparation of toxoplasma antigens for complement fixation test. *Microbiologia* 1968;5:93-100.
13. Strharsky J, Klement C, Hruha F. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* antibodies in the Slovak Republic. *Folia Microbiol (Praha)*. 2009;54(6):553-8.
14. Liang L, Doskaya M, Juarez S, Caner A, et al. Identification of potential serodiagnostic and subunit vaccine antigens by antibody profiling of toxoplasmosis cases in Turkey. *Mol Cell Proteomics*. 2011;10(7):M110.006916.
15. Mattos Cde C, Spegiolin LC, Meira Cda S, Silva Tda C, Ferreira AI, et al. Anti-toxoplasma *gondii* antibodies in pregnant women and their newborn infants in the region of Sao Jose do Rio Preto, Sao Paulo, Brazil. *Sao Paulo Med J*. 2011;129(4):261-6.
16. Fuccillo DA, Madden DL, Tzan N, Sever JL. Difficulties associated with serological diagnosis of toxoplasma *gondii* infections. *Diagn Clin Immunol*. 1987;5(1):8-13.
17. Bhopale GM, Naik SR, Bhave GG, Naik SS, Gogate A. Assessment of enzyme linked immunosorbent assay based diagnostic kits (Toxokit-G and Toxokit-M) for the detection of IgG and IgM antibodies to toxoplasma *gondii* in human serum. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 1997;20(4):309-14.
18. Lappalainen M, Koskela P, Koskiniemi M, Ammala P, Hiilesmaa V, Teramo K, et al. Toxoplasmosis acquired during pregnancy: improved serodiagnosis based on avidity of IgG. *J Infect Dis*. 1993;167(3):691-7.
19. Elyasi H, Babaie J, Fricker-Hidalgo H, Brenier-Pinchart MP, Zare M, Sadeghiani G, et al. Use of dense granule antigen GRA6 in an immunoglobulin G avidity test to exclude acute toxoplasma *gondii* infection during pregnancy. *Clin Vaccine Immunol*. 2010;17(9):1349-55.
20. Weiss LM, Dubey JP. Toxoplasmosis: a history of clinical observations. *Int J Parasitol*. 2009;39(8):895-901.
21. Petersen E. Toxoplasmosis. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2007;12(3):214-23.
22. Hrnjaković-Cvjetković I, Milošević V, Jerant-Patić V, Radovanov J, Kovačević G, Cvjetković D, i sar. Serološka ispitivanja toksoplazme i teratogenih virusa u žena generativne dobi. *Timoč Med Glas*. 2012;37(Suppl):35-6.
23. Hrnjaković Cvjetković I, Jerant Patić V, Cvjetković D, Mrđa E, Milošević V. Kongenitalna toksoplazmoza. *Med Pregl* 1998;51(3-4):140-5.

Rad je primljen 22. IX 2012.

Recenziran 7. VIII 2013.

Prihvaćen za štampu 19. IX 2013.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:11-12:459-463.

Medicinski fakultet Foča, Univerzitet u Istočnom Sarajevu<sup>1</sup>  
Dom zdravlja u Bijeljini, Bosna i Hercegovina<sup>2</sup>

Originalni naučni rad  
Original study  
UDK 616.89-008.444.9:343.  
DOI: 10.2298/MPNS1312464N

## DESTRUKTIVNOST KOD POČINILACA KRIVIČNIH I PREKRŠAJNIH DELA

### DESTRUCTIVENESS OF THE PERPETRATORS WHO HAVE COMMITTED CRIMES AND MISDEMEANORS

Milan NOVAKOVIĆ<sup>1,2</sup>, Igor NOVAKOVIĆ<sup>2</sup> i Zoran DAKIĆ<sup>2</sup>

#### Sažetak

**Uvod.** Destruktivnost u agresivnom ponašanju interpretira se multikauzalno, a psihijatrijski uzroci su biološke, socijalne i psihopatološke prirode. Cilj rada bio je da se dokažu razlike u destruktivnosti između lica koja su počinila krivična i prekršajna dela u Bosni i Hercegovini u periodu 1.1.2003–31.12.2012. godine. **Materijal i metode.** Studija ima multicentričnu, prospektivnu formu. Merni instrumenti su bili: Lista opštih podataka, Hamiltonova skala, Bekova skala anksioznosti i Profil indeksa emocija sa deskriptivnom i multivarijantnom statističkom analizom. **Rezultati.** Multivarijantna regresiona analiza pokazala je da su sledeće varijable signifikatno povezane sa kriminalitetom  $P = 0,001$ : duži tretman [OR = 0,810 (95%), CI = 0,770–1,100]; migracije [OR = 0,830 (95%), CI = 0,825–1,125]; depresija [OR = 1,150 (95%); CI = 0,790–0,990] i destruktivnost na testu profila indeksa emocija. Sa prekršajnim delima su značajno povezane sledeće varijable  $P = 0,001$ : obrazovanje oca [OR = 0,910 (95%), CI = 0,620–1,100], život; u predgrađu [OR = 0,850 (95%), CI = 0,930–1]; destruktivnost [OR = 0,710 (95%), CI = 0,915–1,330]; inkorporacija i bias na testu ličnosti. **Zaključak.** Studija je potvrdila porast destruktivnosti u agresivnom ponašanju u Bosni i Hercegovini što ima medikolegalni značaj. Studija ukazuje i na socijalne i psihopatološke odlike počinitelaca nasilnosti u Bosni i Hercegovini.

**Gljučne reči:** Kriminal; Antisocijalni poremećaji ličnosti; Nasilje; Agresija; Socijalno okruženje; Skale psihijatrijskog statusa; Forenzička psihijatrija

#### Summary

**Introduction.** Destructiveness in aggressive behavior is interpreted as having many causes, the psychiatric ones being of biological, social and psychopathological nature. This study was aimed at examining the differences among the perpetrators who have committed crimes and misdemeanors in Bosnia and Herzegovina in the period from January 1st, 2003 to December 31st, 2012. **Material and Methods.** This prospective, multicentric study used the following measuring instruments: list of general data, Hamilton Rating Scale, the Emotional Profile Index with descriptive and multivariate statistical analysis. **Results.** Multivariate regression analysis showed that the following variables were significantly associated with violence  $P = 0.001$ : long treatments OR= 810 (95), CI 0.770 -1.110], migrations [OR=0.830 (95%), CI=0.825 -1.125,], depression [OR=1.150 (95%); CI=0.790-0.990] and the destructiveness revealed by the Emotional Profile Index test. Misdemeanors were significantly related with the following variables:  $P = 0.001$ : father's education [OR=0.910 (95%), CI=0.620-1.100]; living in a suburb [OR=0.850 (95%), CI = 0.930 -1.25,  $P < 0.001$ ], destructiveness [OR= 0.670 (95%), CI= 990–1.210,  $P < 0.001$ ]; incorporation and bias on Emotional Profile Index test. **Conclusion.** This study has confirmed the increase of destructiveness in aggressive behavior in Bosnia and Herzegovina, which is of great medical and legal significance. The study points to the social and psychopathological characteristics of aggression in Bosnia and Herzegovina.

**Key words:** Crime; Antisocial Personality Disorder; Violence; Aggression; Social Environment; Psychiatric Status Rating Scales; Forensic Psychiatry

#### Uvod

Destruktivnost je značajan deo svakodnevnog ispoljavanja agresivnosti. To je deo agresivnosti koja je fizička i verbalna akcija sa namerom da se nekom nanese šteta ili povreda bilo koje vrste, bez obzira da li je ta namera do kraja realizovana. Agresija se odnosi na objektivne relacije i situacije: verbalna agresija prema ljudima, a fizička prema predmetima i ljudima. Destruktivnost je loše ispoljavanje agresivnosti kao stanje ličnosti, a agresivitet je vid frustracije i sačuvanja gena u ličnoj prošlosti ili aktuelnoj kliničkoj slici [1–4].

Destruktivnost u nasilnom vidu nije samo instinktivna, već je i u vezi sa frustracijom kao naučenom ili stečenom formom ponašanja u nekom kulturnom miljeu. Ponašanje čoveka je definisano na osnovu njegovih odnosa u životnoj sredini. To je predmet psihijatrijske analize kad odstupanja od normalnog ponašanja, a forenzičke kad odstupanja od pravne norme [5–7]. Ratne veterane muči sindrom sagorevanja (eng. *burnout*), zloupotreba psihoaktivnih supstancija (PAS), uz dostupnost oružja i bekstvo od zavisnosti kada se ne nalazi rešenje za egzistencijalnu situaciju [8,9]. U poratnom periodu 1.1.2003–31.12.2012. godi-

**Skraćenice**

BiH	– Bosna i Hercegovina
PL	– poremećaj ličnosti
EPQ-98:	– Ajzenkov upitnik ličnosti
HAMD	– Hamiltonova skala depresivnosti
PIE	– Profil indeksa emocija
PAS	– psihoaktivne supstancije

ne uočen je porast prekršaja i kriminaliteta u Bosni i Hercegovini (BiH). Krivična dela protiv tela i života su brojnija u opštem porastu kriminaliteta u BiH kao [5]: broj teških krivičnih delikata od 540 (u 2006. godini) do 780 (u 2010. godini); broj krivičnih dela nasilja od 517 (u 2007. godini) do 630 (u 2010. godini). Prekršajni delikti su obrađivani sa još većim brojem „skrivenih dela”: 420 (u 2007. godini) do 625 (u 2009. godini) [10–12].

Epidemiološke studije daju podatke da su kriminalitet i prekršaji porodični tabu, a merljivi su forenzički i pravno [11–18]. Transgeneracijski model nasilja je matrica nasleđa i interakcija odnosa koji produkuju *personae violens et personae socialis*. Prevencija poznavanja, procene i tretman nasilja su u nadležnosti forenzičke psihijatrije [19–20]. Studije od 1990. godine potvrđuju značajnu vezu između psihoza i nasilja. Nasilje obolelih lica izaziva strah u javnosti, a vreme početka psihoze i nasilja govori da mentalni poremećaj dolazi prvi [21].

Cilj rada je da se dokažu razlike destruktivnosti između lica koja su počinila krivična i prekršajna dela u BiH u periodu 1.1.2003–31.12.2012. godine. Postavljena je hipoteza: destruktivnost je u porastu, kvalitativno suroviya, uz medikolegalni značaj nasilnosti i transgeneracijski model stvaranja nasilnosti u BiH.

**Materijal i metode**

U studiji su upoređene jednake grupe počinilaca krivičnih i prekršajnih dela u poratnom periodu u BiH. Kriterijum za formiranje uzoraka je već učinjen delikt. Uzorci su formirani istraživački, uz pomoć zdravstvenih institucija, Ministarstva unutrašnjih poslova, statistike u BiH.

U radu je obrađeno  $n = 575$  lica sa više od pet krivičnih dela koji su testirani u forenzičkom radu. Kriterijum za uključivanje u rad je dokazano krivično delo. Premortalna obrada kod 575 lica rađena je po Međunarodnoj klasifikaciji bolesti 10-MKB-10. Uzorak je kohortan iz populacije BiH sa prosečnim uslovima življenja i čini ga 100 lica. Iz grupe „krivičnih” lica isključeno je 325 lica zbog „odbijanja saradnje” i 150 lica zbog „neupotrebljivih rezultata nakon forenzičke analize” [22–23]. Psihijatrijske dijagnoze je imalo 69% lica, najčešće poremećaj ličnosti (PL) 66%, akutna psihotična stanja 4% i PAS od 30%.

Od 515 lica koja su počinila prekršajno delo, svako lice je imalo najmanje jedno pravno dokazano i sankcionisano prekršajno delo. Uz forenzičku, socijalnu, psihološko-psihijatrijsku obradu, vinovnici su sankcionisani prema krivičnim i prekršajnim zakonima u BiH [5,22]. Uzorak počinilaca prekršajnih dela je delom kohortan iz populacije BiH

sa prosečnim uslovima življenja. Lica sa učinjenim prekršajima imala su psihijatrijske dijagnoze u 69% i to neurotske smetnje u 45%, izmenjeno ponašanje kao poremećaji ličnosti (PL) 18%, akutna psihotična stanja 3% i zloupotrebi PAS 34%.

Multicentrična prospektivna studija destruktivnog ponašanja – poređenje destruktivnosti kod krivičnih i prekršajnih dela u BiH u periodu 1.1.2003–31.12.2012. godine. Rad sadrži atributivne i numeričke odlike: sociodemografski podaci, poratni tranzicioni profil lica koja su učinila ispoljavanje destruktivnosti. Rad je prvi te vrste u BiH.

Merni instrumenti. U istraživanju su korišćeni sledeći merni instrumenti:

1. Lista opštih podataka (LOP) je upitnik konstruisan za ovaj rad. Sociodemografska pitanja su: pol, godine, zaposlenje, edukacija, brak, posao, psihijatrijska i kriminalistička istorija. Deo testa sadrži migracije, mesto boravka, nasilje u porodici i recidiv [22–24].

2. Ajzenkov upitnik ličnosti (EPQ): ekstrovertnost (21 pitanje), neuroticizam (30), psihotizam (23), *Lie* skala. Upitnik se radi individualno i grupno, a ovde je rađen grupno [25].

3. Hamiltonova skala depresivnosti (HAMD) ima 21 pitanje (1960). Skor HAMD je: 0–8, bez depresivnosti; 8–17 mala depresivnost, 17–24, umerena depresivnost; preko 24 je izražena depresivnost. Ajtemi su u 5 grupa: 1. depresija, 2. anksioznost/agitacija, 3. kognitivni poremećaji, 4. retardacija i 5. vegetativni poremećaji uz HAMD – ukupno [26].

4. Profil indeksa emocija (PIE – *Robert Plutchik* 1980). Varijante ponašanja za profil indeksa emocija su 1. inkorporacija (I), 2. neaktivost (N), 3. samozastita (S), 4. lišavanje (L) 5. odbacivanje (O), 6. eksplozija (E), 7. destruktivnost (D), 8. reprodukcija (R), 9. Bias (B) [27].

5. Relevantna forenzička i medicinska dokumentacija.

U analizi podataka korišćene su deskriptivne statističke metode: mere centralne tendencije (aritmetička sredina), mere varijabiliteta (standardna devijacija) i relativni brojevi (pokazatelji strukture). Deskriptivnom analizom je urađena validnost razlike između grupnih dimenzija na HAMD za znake depresivnosti, a na PIE testu su mere bazičnih emocija i agresivnosti. Za testiranje statističkih hipoteza korišćen je hi-kvadrat test, analiza varijanse i multivarijantni regresioni model. Hipoteze su testirane na nivou statističke značajnosti od 0,05. Statistička obrada je rađena uz korišćenje *SPSS statističkog softvera 10.0: SPSS Inc, Čikago, IL, SAD* [28].

**Rezultati**

Destruktivnosti pogoduju loši socijalni uslovi, nemaština, beda, nezaposlenost, posledice rata – u sadašnjim uslovima nazvani tranzicijom prikazani su u **Tabeli 1**.

Počinioci krivičnih dela imaju manje obrazovanje, nezaposlenost, samci su, kao i njihovi roditelji. Krivična lica su imala signifikantno  $p = 0,001$ : duži tre-



**Tabela 1.** Sociodemografski odnosi: počinitelja krivičnih i prekršajnih dela  
**Table 1.** Socio-demographic data: perpetrators of crime and misdemeanor

Pitanje/Question	Nasilni/Violent Slučajni/Accidental			p	OR	CI	
	f/μ ± SD	f/μ ± SD				Donji/Lower	Gornji/Upper
Pol: muški/ženski/Sex: male/female	93/7	66/34	0,001	3,255	1,110	2,830	
Godine/Age	35,70 ± 5,50	27,61 ± 5,71	0,001	0,880	0,790	0,980	
Edukacija: <8 /12 / >12/Education: <8 /12 / >12	30/55/15	10/60/30	0,001	1,040	0,675	0,995	
Tretman/Treatments	7,15 ± 1,80	1,10 ± 1,90	0,001	0,715	0,525	1,300	
Posao: da/ne/Employed: yes/no	15/85	60/40	0,001	0,730	0,790	1,345	
Bračno stanje: oženjen/samaca Marital status: Married/Single	41/59	67/33	0,049	0,770	0,840	1,550	
Religioznost/Religiosity	15/85/	75/25	0,001	0,790	0,750	1,120	
Edukacija oca: < 8;12; > 12 Father's education: < 8;12; > 12	79/18/3	59/31/10	0,005	0,430	0,650	1,190	
Zanimanje oca: da/ne/Father's occupation	81/19	69/31	0,046	2,203	0,450	1,490	
Edukacija majke: < 8;12; > 12 Mother's education: < 8;12; > 12	73/25/2	64/33/3	0,055	0,830	0,781	1,880	
Zanimanje majke da/ne/Mother's occupation	89/11	79/56	0,075	0,809	0,270	0,730	
Život u mestu delikta: da/ne Living in the place of crime: yes/no	77/23	47/53	0,001	0,480	0,660	0,750	
Kriminalitet u nasleđu: da/ne Inherited Criminal Characteristics: yes/no	77/23	36/64	0,001	0,437	0,810	0,950	
Nasilje u porodici: da/ne/Family violence: yes/no	65/35	19/81	0,001	0,780	0,825	0,970	
Preseljenja: da/ne/Migrations: yes/no	75/25	27/73	0,001	0,990	0,550	0,780	
Učesnik rata: da/ne/War involvement: yes/no	69/31	16/84	0,001	0,970	0,810	0,970	
Zloupotreba PAS Abuses of PAS	Alkohol/Alcohol 65/35 Droga/Drug 46/54 Medikamenti/Medicaments 36/64	26/68 59/41 63/37	0,001 0,012 0,001	0,910 0,520 0,590	0,950 0,810 1,970	1,975 2,570 9,381	
Da li biste ponovili delikt? Would you repeat the crime?	25/75	9/91	0,001	0,750	0,580	1,735	

PAS - psychoactive substances

tman ( $\chi^2 = 5,600$ ,  $df = 7$ ), kriminalitet u mestu delikta ( $\chi^2 = 3,740$ ,  $df = 5$ ), kriminal u nasleđu ( $\chi^2 = 4,570$ ,  $df = 5$ ), nasilje u porodici ( $\chi^2 = 4,250$ ,  $df = 4$ ), migracije ( $\chi^2 = 3,740$ ,  $df = 5$ ), učešće u ratu ( $\chi^2 = 7,012$ ,  $df = 5$ ), upotrebu alkoholnih pića ( $\chi^2 = 7,250$ ,  $df = 5$ ) i ponavljanje delikta u 25% ( $\chi^2 = 6,430$ ,  $df = 5$ ).

U grupi prekršajnih lica, signifikantno  $p = 0,001$  je veći broj obrazovanijih ( $\chi^2 = 5,250$ ,  $df = 4$ ), zaposlenih ( $\chi^2 = 3,470$ ,  $df = 3$ ), religioznih ( $\chi^2 = 4,170$ ,  $df = 3$ ), sa uzimanjem narkotika ( $\chi^2 = 3,740$ ,  $df = 5$ ) i medikamentata ( $\chi^2 = 4,120$ ,  $df = 4$ ) bez recidiva ( $\chi^2 = 3,740$ ,  $df = 5$ ) (Tabela 2).

Na EPO testu se nalazi povremeno izražen neuroticizam, a kod počinitelja krivičnih dela izraženiji je psihotizizam ( $\chi^2 = 7,220$ ,  $df = 5$ ,  $p = 0,001$ ) i Lie skala ( $\chi^2 = 4,100$ ,  $df = 3$ ,  $p = 0,001$ ). U grupi počinitelja prekršajnih dela nalazi se izraženija ekstroverzija ( $\chi^2 = 3,540$ ,  $df = 3$ ,  $p = 0,021$ ).

Depresivnost i njeni ekvivalenti su prikazani u Tabeli 3.

Analizom depresivnosti kod počinitelja izražena je razlika u depresiji ( $p = 0,001$ ) kogniciji ( $p = 0,002$ ) i retaradaciji ( $p = 0,002$ ). Počinioci prekršajnih dela imaju signifikantnost u anksioznosti ( $p = 0,005$ ) i izraženije vegetativne poremećaje ( $p = 0,005$ ). Razlika između grupe počinitelja krivičnih i grupe počinitelja prekršajnih dela je  $OR = 0,810$  (95%);  $CI = 0,710 - 0,930$  i  $p < 0,001$ .

4. Profil indeksa emocija. Različiti su načini ispoljavanja ponašanja za profil indeksa emocija što se vidi na Slici 1.

U obe grupe lica na PIE testu sa ispoljeni destruktivna, reproduktivna (seksualna mašta i dodir), odbacivanje (štetnog) i bias. U grupi počinitelja krivičnih dela su signifikantni ( $p = 0,001$ ): samozaštita (reakcija na nepoznatu draž), eksploracija (okoline). Kod počinitelja prekršajnih dela su signifikantni  $p < 0,001$ : inkorporacija (prijem pozitivnih draži), neaktivnost (gubitak objekta).

**Tabela 2.** Karakteristike grupe nasilnih i nenasilnih ubica na EPQ testu**Table 2.** Characteristics of the group of violent and non-violent homicides (EPQ)

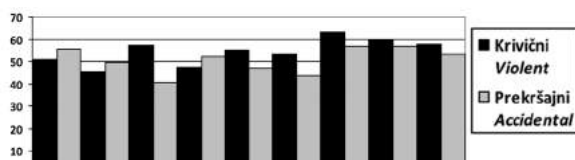
Pitanje/Question	Krivični/Criminal	Prekršajni/Misdemeanor	p	OR	CI	
	$\mu \pm SD$	$\mu \pm SD$			Lower	Upper
Ekstraverzija/Extroversion	12,80 $\pm$ 1,80	16,55 $\pm$ 2,50	0,021	0,750	0,630	1,150
Neuroticizam/Neuroticism	11,06 $\pm$ 2,10	12,50 $\pm$ 2,15	0,021	0,850	0,670	1,350
Psihoticizam/Psychoticism	16,20 $\pm$ 1,50	10,25 $\pm$ 1,15	0,001	0,810	0,410	1,650
Lie skala/Lie scale	16,71 $\pm$ 2,20	10,30 $\pm$ 3,15	0,001	1,985	0,610	3,250

**Tabela 3.** Analiza depresivnosti u nasilnoj i nenasilnoj grupi**Table 3.** Analysis of depression in violent and non-violent group

Broj počinitelja krivičnih dela n = 100 i prekršajnih dela n = 100  
 No of perpetrators of crime, n = 100 and no of perpetrators of misdemeanor, n = 100

Pitanje/Question	Krivični/Violent	Prekršajni/Accidental	p	OR	CI	
					Donji/Lower	Gornji/Upper
Depresija/Depression	5,50 $\pm$ 0,40	1,35 $\pm$ 0,30	0,001	1,125	0,750	5,550
Anksioznost/Anxiety	2,35 $\pm$ 0,50	5,15 $\pm$ 0,25	0,005	0,970	0,810	0,970
Kognitivni poremećaji/Cognitive disorders	3,50 $\pm$ 0,25	1,10 $\pm$ 0,35	0,002	0,915	0,750	0,975
Retardacija/Retardation	3,50 $\pm$ 0,55	1,20 $\pm$ 0,45	0,002	1,250	0,830	1,220
Vegetativni poremećaji/Vegetative disorders	1,10 $\pm$ 0,35	3,70 $\pm$ 0,30	0,005	0,970	0,870	0,990
HAMD – ukupno/HDRS – total	15,95 $\pm$ 5,25	12,50 $\pm$ 5,10	0,001	0,810	0,710	0,930

HDRS – Hamilton Depression Rating Scale

**Slika 1.** Destruktivnost u krivičnom i prekršajnom ponašanju (PIE)**Fig. 1.** Destructiveness in violence and accidental behaviour (Emotional Profile Index)

Multivarijantna regresiona analiza je pokazala da su sledeće varijable signifikatno povezane sa kriminalitetom p = 0,001: duži tretman [OR = 0,810 (95%), CI = 0,770–1,100, p = 0,001]; migracije [OR = 0,830 (95%), CI = 0,825 – 1,125, p = 0,001]; depresija [OR = 1,150 (95%); CI = 0,790–0,990, p = 0,001] i destruktivnost na PIE testu. Sa prekršajnim delima su značajno povezane varijable: obrazovanost oca [OR = 0,910 (95%), CI = 0,620 – 1,100, p < 0,001], život u predgrađu [OR = 0,850 (95%), CI = 0,930 – 1,25, p < 0,001]; destruktivnost [OR = 0,710 (95%), CI = 0,915 – 1,330, P < 0,001]; inkorporacija i bias na PIE testu.

## Diskusija

Prvi rezultati u radu za obe grupe su da postoji i kod krivičnih i kod prekršajnih lica više osoba muškog nego ženskog pola. U obe grupe ispitanici

nalazi se „najbolje godine za profesionalnu i druge aktivnosti”, kao i neki od oblika upotrebe PAS. U grupi krivičnih i prekršajnih lica na PIE testu u obe grupe visoko su ispoljeni destruktivnost (agresivnost), reprodukcija (seksualna mašta i dodir), odbacivanje (odstranjivanje štetnog) i bias.

Počinioci krivičnih dela su manje obrazovani, kao i njihovi roditelji, uz samački život i izraženiju nezaposlenost. Krivična dela čine češće usamljeni, uz „značajan gubitak”, veću nezaposlenost, migracije, kriminogeni hereditet. U grupi počinitelja krivičnih dela nalazi se i veći broj učesnika rata i češća upotreba alkohola i delom distanciranje da bi ponovili delikt sličan ratnim zločinima.

Odlike ličnosti su u značajnoj meri odslikane u personalnim odlikama u analizi grupe krivičnih i prekršajnih dela. Počinioci krivičnih dela imaju značajno izraženi psihoticizam, kao i povremeni neuroticizam i visok skor na Lie skali (EPQ). To govori o značajnoj dezalijenciji počinitelja krivičnih dela u vreme činjenja delikta *in tempore criminis*.

Analizom depresivnosti kod krivičnih lica je izražena razlika u depresivnosti, kogniciji i retardaciji. S obzirom na grupisanje varijabli u radu, to govori da su lica koja su počinila krivična dela imala doživljaj bezvrednosti življenja, anksioznost, ali samo izraženu u telesnim simptomima, retrahovanost, redukcije produktivne aktivnosti, povremene depersonalizacije i derealizacije sve do nove frustracije.

Lica koja su počinila prekršajna dela imaju signifikantnu anksioznost i izraženije vegetativne poremećaje. To govori o velikom doživljaju straha nakon delikta slično „parasuicidalnoj pauzi nakon pokušaja suicida” [15,16]. Prekršajna lica imaju očuvan ego, čine prekršajna dela u sintonom smislu, što u izvesnoj meri prate vegetativni simptomi i znaci (HAMD skala). Lica sa prekršajima su imala psihijatrijske dijagnoze u 69% i to neurotske smetnje u 45%, izmenjeno ponašanje kao PL 18%, akutna psihotična stanja 3% i zloupotreba PAS 34%.

U grupi počinitelja krivičnih dela visoko su signifikantni: odbacivanje – što predstavlja reakcije na nepoznate draži, istraživanje okoline i praktično stalno traženje deliktne situacije u kojima najbolje pronalaze svoju ulogu. Destruktivnost je u emocionalnoj analizi ličnosti kao i u celom radu dominantna osobina koja karakteriše lica sa učinjenim krivičnim delima. Praćenje destruktivnosti u poslednje dve decenije [5], pokazalo je da je ona sada izraženija u kvalitativnom smislu, što je potvrdio transgeneracijski model nasilja u BiH. Međutim, dominira izražavanje destruktivnosti u kvalitativnom smislu [33], gde se nasilnost, ogorčenost i bes ne ispoljavaju samo u jednom aktu nego se „potvrđuju, u ponašanju” [29,34]. Taj deo postoji i zbog tranzicije u kojoj se zemlja nalazi, preostalog oružja kod lica koja su učestvovala u ratu. Delom se ponavljaju „neraščišćeni računi” iz prethodnih konfliktnih situacija” [5]. U grupi počinitelja prekršajnih dela signifikantno su izraženi,  $p < 0,001$ : inkorporacija (primanje pozitivnih draži), neaktivnost (izbegavanje opasnosti), samozaštita i lišavanje (deprivacija).

Multivarijantna regresiona analiza je pokazala da su sledeće varijable značajno povezane sa kriminalitetom: duži tretman (povremene mere bezbednosti koje su imali), migracije; depresija (u formi parasuicidne pauze) i jačina destruktivnosti. S prekršajnim delima su značajno povezane sledeće varijable: niža edukacija roditelja, prvenstveno oca – što pokazuju i druge studije [32,35], život u blizini mesta zločina (sve je stalna deliktne situacija) [36]; život u predgrađu; destruktivnost [5]; neaktivnost (zaštita) i bias na PIE testu.

Od lica koja su počinila prekršajno delo, 515 lica su imala najmanje jedno pravno dokazano i sankcio-

nisano prekršajno delo. Uz forenzičku, socijalnu, psihološko-psihijatrijsku obradu vinovnici su sankcionisani prema prekršajnim zakonima BiH [5]. Uzorak prekršajnih lica je delom kohortan iz populacije BiH sa prosečnim uslovima življenja. Lica sa prekršajima su imala psihijatrijske dijagnoze u 69% i to neurotske smetnje u 45%, izmenjeno ponašanje kao PL 18%, akutna psihotična stanja 3% i zloupotrebu PAS 34%.

Dakle, u radu je broj psihotičnih lica kao i u drugim studijama [2] uz razumljiv veći broj psihijatrijskih dijagnoza zbog poratnog doba i tranzicije. Najbitnija odlika svih podgrupa nasilnih lica je nivo nasilja u deliktu, što dokazuje multivarijantna analiza. Najveći broj studija koje tumače ovu problematiku daju iste rezultate pogotovu u vidu nasilnosti u destruktivnom držanju počinitelja deliktne dela [13]. Psihijatrijski poremećaji su kao i u drugim studijama [14–22]. Dominatno u psihopatološkom gledištu je da su poremećaji ličnosti zastupljeni u svim formama u obe grupe ispitanika [36,37]. Dokazana je žestina, bes, surovost u delikatnoj situaciji kao i porast destruktivnosti, uz medikolegalni značaj nasilnosti i transgeneracijski model stvaranja nasilnosti u BiH.

### Mogućnosti predikcije destruktivnosti

Destruktivnost se može multidisciplinarno detektovati, predupediti kroz savetovanja: socijalna, edukativna i psihološka [16,33]. Destrukcija u psihijatriji je mogući homicid i/ili suicid i to traži farmakološku i reedukativno-dijalektičko-bihevioralnu terapiju [5,34,35]. Za predikciju, intervenciju i postdikciju nasilnosti u BiH je rešenje Institucija za prevenciju samodestrukcije i Forenzički institut u BiH za heterodestruktivnost [5,34].

### Zaključak

Studija je potvrdila porast nasilne destruktivnosti kod agresivnog ponašanja u krivičnim i prekršajnim deliktima u Bosni i Hercegovini. Studija sadrži i socijalne i psihopatološke odlike počinitelja agresivnosti u Bosni i Hercegovini uz bitan medikolegalni značaj.

### Literatura

1. Monahan J. Mental disorders and violent behavior: perceptions and evidence A. *Psychologist*. 1992;47:512-27.
2. Beck JC. Delusions, substance abuse, and serious violence. *J Am Acad Psychiatry Low*. 2004;32:169-72.
3. Jovanović A, Jašović-Gašić M, Lečić-Toševski D. Legal status of persons with mental illness in Serbia. *Srp Arh Celok Lek*. 2009;137(5-6):293-8.
4. Mišić-Pavkov G, Novović Z, Šaponja N. Psychological study of rape victims. *Med Pregl*. 1995;48(9-10):333-5.
5. Novaković M, Cabarakapa M, Ille T, Ilanković A. Forensic evaluation of persons with destructive behavior in the postwar Bosnia and Herzegovina. *Vojnosanit Pregl*. 2007;64(3):183-8.
6. De Pauw KW, Szulecka TK. Dangerous delusion: violence and the misidentification syndromes. *Br J Psychiatry*. 1988;152:91-6.
7. Reid WH, Thome SA. Personality disorders and violence potential. *J Psychiatr Pract*. 2007;13:261-8.
8. Yasevage JA. Bipolar illness: correlation dangerous inpatient behavior. *Br J Psychiatry*. 1983;143:545-7.
9. Pimm J, Stewert MF, Lawrie SM, Thomson LD. Detection the dangerous, violent of criminal patient: an analysis of referrals to maximum security psychiatric care. *Med Sci Low*. 2004;44:19-26.
10. Dumais A, Lasege AD, Lalovic A, Sequin M, Toisignant M, Chawky N, et al. Is violent method of suicide a be-

havior marker of lifetime aggression? *Am J Psychiatry*. 2005;162:1375-8.

11. Krakowski MI, Czobor P. Psychosocial risk factors associated with suicide attempts and violence among psychiatric inpatients. *Psychiatr Serv*. 2004;55(12):1414.

12. Nixon RG, Stewart CE. Recognizing imminent danger: characteristics of suicide bomber. *Emerg Med Serv*. 2005;34:74-5.

13. Hawton K, Harriss L, Hodder K, Simkin S, Gunnell K. The influence of the economic and social environment on deliberate self-harm and suicide: an ecological and person-based study. *Psychol Med*. 2001;31:827-36.

14. Qin P. Suicide risk in relation to level of urbanicity: a population-based linkage study. *Int J Epidemiol*. 2005;34(4):846-52.

15. Appleby L. Suicide in women. *Lancet*. 2000;355:1203-4.

16. Novakovic M, Ille T, Tiosavljevic-Maric D, Mundzic I. Suicide and parasuicide behavior. *Med Arh*. 2006;60:44-8.

17. Coid J, Hickey N, Kahatan N, Zhang T, Yang M. Patients discharged from medium secure forensic psychiatry services: reconvictions and risk factors. *Br J Psychiatry* 2007;190:223-9.

18. Mullen PE, Burgess P, Wallace C, et al. Community care and criminal offending in schizophrenia. *Lancet* 2000;355:614-7.

19. Moran P, Walsh E, Tyrer P, et al. Impact of comorbid personality disorder on violence in psychosis. Report from the UK 700 trial. *Br J Psychiatry* 2003;182:129-34.

20. Asider M, Yavuz MS, Sari H, Cantruk G, Yorulamaz C. Unusual torture methods and mass murders applied by a terror organization. *Am J Forensic Med Pathol*. 2004;4(4):314-20.

21. Taylor M, Leese D, Williams M, Butwell R, Daly R, Larkin E. Mental disorder and violence. *Br J Psychiatry*. 1998;172:218-26.

22. Avdibegović E, Sinanović O. Consequences of domestic violence on women's mental health in Bosnia and Herzegovina. *Croat Med J*. 2006;47:730-41.

Rad je primljen 3. IV 2013.

Recenziran 11. IX 2013.

Prihvaćen za štampu 19. IX 2013.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:11-12:464-469.

23. WHO: ICD-X International statistical classification of diseases and related health problems. Geneva: WHO; 1993.

24. Diagnostic and statistic manual of mental disorders. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association; 1994.

25. Eyzenck HJ. The rearing model theory of neurosis: a new approach. *Behav Res Ther*. 1976;14:251.

26. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;28:56.

27. Plutchik R. Emotions and attitudes related to being overweight. *J Clin Psychol*. 1976;32(1):21-4.

28. Stata. Stata Statistical Software: release 9.0. Chicago, IL: SPSS Inc; 2001.

29. Weizmann-Henelius G, Viemero V, Eronen M. The violent female perpetrator and her victim. *Forensic Sci Int*. 2003;133(3):197-203.

30. Novaković M. Forensic implications of rape. *Med Pregl*. 2006;59(1-2):567-71.

31. Lester D. Problem behaviors and suicide and homicide. *Psychol Rep*. 2003;93(2):458.

32. Lester D, Stack S, Schmidtke A, Schaller S, Müller I. Mass homicide and suicide deadliness and outcome I. *Crisis*. 2005;26(4):184-7.

33. Kerberg OF. Sanctioned social violence a psychoanalytic view. Part II. *Int J Psychoanal*. 2003;84(Pt 4):953-68.

34. Paris J. Is hospitalization useful for suicidal patients with Borderline, personality disorders? *J Pers Disord*. 2004;18(3):240-7.

35. Ivanovic-Kovacevic S, Dickov A, Mistic-Pavkov G. Family dysfunction in adolescents with suicidal behavior and in adolescents with conduct disorders. *Med Pregl*. 2005;58(5-6):240-4.

36. Farooque R, Ernst FA. Filicide: a review of eight years of clinical experience. *J Natl Med Assoc*. 2003;95(1):90-4.

37. van Heringen C, Marusić A. Understanding the suicidal brain. *Br J Psychiatry*. 2003;183:282-4.



Klinički centar Vojvodine, Novi Sad  
 Centar za laboratorijsku medicinu<sup>1</sup>  
 Odeljenje za trombozu, hemostazu i hematološku dijagnostiku  
 Univerzitet u Novom Sadu  
 Medicinski fakultet Novi Sad<sup>2</sup>

Originalni naučni rad  
*Original study*  
 UDK 616.12-008.318-085-06:616.831-005  
 UDK 615.273.06  
 DOI: 10.2298/MPNS1312470N

## UČESTALOST KOMPLIKACIJA ANTITROMBOZNOG TRETMANA KOD BOLESNIKA SA ATRIJALNOM FIBRILACIJOM

### INCIDENCE OF COMPLICATIONS OF ANTITHROMBOTIC TREATMENT IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

Slađana NOVAKOVIĆ ANUČIN<sup>1</sup>, Sanja GNIP<sup>1</sup>, Višnja ČANAK<sup>1</sup>, Pavica RADOVIĆ<sup>1</sup>,  
 Jelena KOVAČEV<sup>1</sup> i Gorana MITIĆ<sup>1,2</sup>

#### Sažetak

**Uvod.** Atrijalna fibrilacija pet puta povećava rizik od nastanka ishemijskog moždanog udara, dok je primena dugotrajne antikoagulantne terapije povezana sa nastankom krvarenja kao komplikacije. Cilj našeg ispitivanja je prikaz učestalosti tromboembolija i krvarenja kao komplikacija kod 504 bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom tokom antitromboznog tretmana. **Materijal i metode.** Ispitivanjem je obuhvaćeno 504 bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom kod kojih je sprovedena primarna (n = 345) i sekundarna trombopofilaksa nakon ishemijskog moždanog udara (n = 159), primenom antagonista vitamina K ili kombinacije antagonista vitamina K i malih doza aspirina. Ispitanici su praćeni u periodu od 24 godine (1988-2012. godina); minimalno 5 meseci pa do 24 godine, ukupno 1 884 bolesničke godine, u Kliničkom centru Vojvodine. Tokom redovnih kontrola registrovana je pojava tromboembolija i krvarenja kao komplikacija. **Rezultati i diskusija.** Naši rezultati pokazuju malu učestalost tromboembolijskih komplikacija (0,01/bg), sa manjom incidencijom u grupi antagonista vitamina K u odnosu na grupu sa kombinacijom antagonista vitamina K i aspirina (0,008/bg vs 0,01/bg). Utvrđeno je više komplikacija u vidu krvarenja u grupi sa kombinovanim tretmanom u odnosu na grupu sa antagonistima vitamina K (0,1/bg vs 0,06/bg). Učestalost major krvarenja je niska (0,01/bg) sa većom incidencijom u grupi na kombinovanoj terapiji u odnosu na antagoniste vitamina K (0,03/bg vs 0,01/bg). **Zaključak.** Ukupna učestalost komplikacija u ispitivanoj grupi je 0,08/bg. Kombinovani antitrombozni tretman povećava rizik od pojave krvarenja kao komplikacija i utiče na težinu krvarenja. Oralna antikoagulantna terapija je veoma efikasna u prevenciji ishemijskog moždanog udara i tromboembolijskih komplikacija kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom.

**Cljučne reči:** Atrijalna fibrilacija; K vitamin + antagonisti i inhibitori; Aspirin; Antikoagulansi; Krvarenje + hemijski izazvano; Tromboembolija + hemijski izazvana; Ishemijski moždani udar

#### Summary

**Introduction.** Atrial fibrillation increases the risk of ischemic stroke five fold, while the application of long-term anticoagulant therapy is associated with the occurrence of hemorrhagic complications. The aim of our study was to evaluate the incidence of thrombotic and hemorrhagic complications in patients with atrial fibrillation during antithrombotic treatment. **Material and Methods.** The study included 504 patients that were administered the primary (n=345) or secondary thromboprophylaxis after ischemic stroke (n=159), by applying vitamin K antagonists, or the combination of vitamin K antagonists and low-dose aspirin. The patients were followed for five months in the period of 24 years from 1988 to 2012, the total number of patient's years being 1884, at the Clinical Center of Vojvodina. Thromboembolic and hemorrhagic complications were registered during regular check-up examinations. **Results and Discussion.** Our results indicate the low incidence of thromboembolic complications (0.01 patient per a year), with a lower incidence in the vitamin K antagonists group than in the group with the combination of vitamin K antagonists and aspirin (0.008 patient per a year versus 0.01 patient per a year). The incidence of hemorrhagic complications was higher in the group with the combined treatment compared to the group treated with vitamin K antagonists (0.1 patient per a year versus 0.06 patient per a year). The frequency of major bleeding was as low as 0.01 patient per a year and more frequent in the group with combined treatment (0.03 patient per a year). **Conclusion.** The overall incidence of complications in the study group was 0.08 patient per a year. The combined antithrombotic treatment increases the risk of hemorrhagic complications and affects the severity of bleeding. Oral anticoagulant therapy is more efficient in the prevention of ischemic stroke and thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation.

**Key words:** Atrial Fibrillation; Vitamin K + antagonists & inhibitors; Aspirin; Anticoagulants; Hemorrhage + chemically induced; Thromboembolism + chemically induced; Brain Ischemia

#### Uvod

Atrijalna fibrilacija (AF) je najčešća dugotrajna srčana aritmija, sa prevalencijom oko 2% u opštoj

Zahvaljujemo Đurđini Jurišić dipl. ing. hemije, na doprinosu u izradi rada, analizi i statističkoj obradi podataka.

Adresa autora: Dr med. Slađana Novaković Anučin, Centar za laboratorijsku medicinu,  
 21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 1-7, E-mail: sladjanaanucin@gmail.com

**Skraćenice**

AF	– atrijalna fibrilacija
ESC	– <i>European Society of Cardiology</i>
IMU	– ishemijski moždani udar
TEK	– tromboembolijske komplikacije
HEK	– hemoragijske komplikacije
OAK	– oralna antikoagulantna terapija
AVK	– antagonisti vitamina K
ASA	– acetilsalicilna kiselina
PT	– protrombinsko vreme
TT	– thrombotest
INR	– <i>International Normalized Ratio</i>
PP	– primarna profilaksa
SP	– sekundarna profilaksa
bg	– bolesničke godine
MRI	– nuklearna magnetna rezonancija
CT	– kompjuterizovana tomografija

populaciji [1]. Prevalencija raste sa životnim dobom, od 0,5% između 40. i 50. godine života, do 5-15% nakon 80. godine [2]. Češće se pojavljuje kod muškaraca. Prema klasifikaciji *European Society of Cardiology* (ESC) AF može biti: novoootkrivena, paroksizmalna, perzistentna, dugotrajna perzistentna i permanentna [3].

Atrijalna fibrilacija pet puta povećava rizik od nastanka ishemijskog moždanog udara (IMU) [4] i uzrok je 15% svih IMU [5]. Približno svaki peti IMU je posledica AF [1,6]. Godišnji rizik je 5-20% u zavisnosti od životnog doba, pola i komorbiditeta [7]. Kardioembolijski MU smatra se najčešćim IMU u mlađem životnom dobu [5]. U Srbiji je IMU 1,5 puta učestaliji kod muškaraca, a procenjuje se da je AF odgovorna za preko 1 500 IMU godišnje [8]. Oko 3 miliona ljudi godišnje dobije IMU izazvan AF, odnosno jedna osoba svakih 10 sekundi [9]. Rizik od IMU i tromboembolijskih komplikacija (TEK) povezan je sa brojnim patofiziološkim mehanizmima, od kojih su najznačajniji staza krvi u levoj prekomori, aktivacija trombocita i činilaca koagulacije [10].

Prevenција TEK je veoma značajna u strategiji lečenja [11]. Procena rizika od IMU i terapijski pristup vrši se prema preporukama ESC iz 2010. godine, sistemom bodovanja poznatim pod akronimom *CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc* skor [12,13]. Preporučuje se primena oralne antikoagulantne terapije (OAK) antagonistima vitamina K (AVK) [14], kojom se smanjuje rizik od IMU za 68% [15] i jedina je terapija koja evidentno protektivno utiče na prognozu AF [16]. Primena OAK bazira se na procenjenom riziku od TEK, u odnosu na prisustvo faktora rizika i nezavisna je od oblika AF [17,18]. Skor  $\geq 2$  predstavlja visok rizik od nastanka IMU, te se preporučuje dugotrajna OAK terapija, sa ciljnim protrombinskim vremenom (PT-INR) (*International Normalized Ratio*) u opsegu 2–3, u kojem je rizik od nastanka TEK i hemoragijskih komplikacija (HEK) sveden na minimum [19]. Apsolutno godišnje smanjenje rizika od IMU primenom AVK je 2,7% [20] i približno je u primarnoj profilaksi (PP) i sekundarnoj profilaksi (SP) nakon preleža-

nog IMU. Pre početka OAK terapije preporučuje se i procena rizika od krvarenja, koja podrazumeva primenu *HAS-BLED* skora [21]. Skor  $\geq 3$  predstavlja visok rizik od HEK, kada je neophodna individualna procena benefita terapije i poseban oprez.

Cilj našeg ispitivanja je prikaz učestalosti TEK i HEK, kod bolesnika sa AF, podeljenih u dve ispitivane grupe, kod kojih se sprovodila PP ili SP, tretiranih samo AVK ili kombinovanom antitromboznom terapijom primenom AVK i preparata acetilsalicilne kiseline (ASA) u dozi od 100 mg.

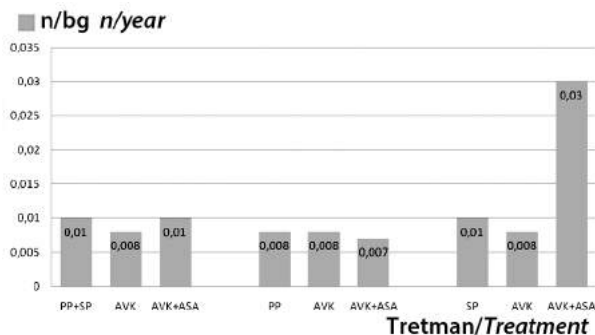
**Materijal i metode**

Ispitivanjem je obuhvaćeno 504 bolesnika, 229 žena i 275 muškaraca, podeljenih u dve grupe, u zavisnosti da li se sprovodila PP ili SP. U grupi u kojoj se sprovodila PP bilo je 345 bolesnika, odnosno 159 u SP. Bolesnici su ukupno lečeni 1 884 bolesničke godine (bg), 1 039 bg u PP i 845 bg u SP, odnosno 1 417 bg na terapiji AVK, 753 bg u PP, 664 bg u SP, i 467 bg na AVK+ASA tretmanu, 286 bg u PP, 181 bg u SP. Na terapiji AVK je bilo 329 bolesnika, 223 sa PP, 106 sa SP. Na AVK+ASA terapiji je bilo 175 bolesnika, 122 sa PP, 53 sa SP. Prosečna starost bolesnika sa PP je 66,8 godina (38–87), 67,4 (45–88) sa SP. Bolesnici su praćeni od 1988. do 2012., minimalno 5 meseci pa do 24 godine, na Odeljenju za trombozu, hemostazu i hematološku dijagnostiku Centra za laboratorijsku medicinu Kliničkog centra Vojvodine.

Prilikom svake kontrole obavljen je razgovor sa bolesnikom i registrovana pojava komplikacija u prethodnom vremenskom periodu, na osnovu anamnestičkih podataka, kliničkog pregleda, laboratorijskih ispitivanja ili uvidom u medicinsku dokumentaciju tokom hospitalizacije. TEK su verifikovane nuklearnom magnetnom rezonancijom (MRI) i kompjuterizovanom tomografijom (CT), doplerom krvnih sudova, elektrokardiogramom i ehokardiogramom. HEK su verifikovane MRI i CT kod intrakranijalne hemoragije, endoskopskim procedurama u slučaju krvarenja iz gastrointestinalnog trakta i analiziranjem sedimenta urina kod postojanja hematurije.

Krvarenje se klasifikuje kao *major*, ukoliko je intrakranijalno ili retroperitonealno, vitalno ugrožava bolesnika, ili rezultira hospitalizacijom, i/ili potrebom za transfuzijom [22], sa padom hemoglobina  $\geq 50$  g/l ili hematokrita  $\geq 15\%$  [23]. Kriterijumi za *minor* krvarenje su pad hemoglobina od 30 do  $< 50$  g/l ili hematokrita  $\geq 10\%$ , odnosno  $< 30$  g/l ili  $< 9\%$  za *minimal* krvarenje [23].

Rezultati su izraženi kao kvantitativne numeričke varijable, prikazani kao apsolutni brojevi u tabeli i grafikonima, odnosno kao učestalost komplikacija na ukupan broj bolesničkih godina ili broj bolesničkih godina unutar ispitivanih grupa. Za ispitivanje značajnosti razlike u učestalosti komplikacija u odnosu na primenjeni terapijski pristup, korišćen je  $\chi^2$  test (Pearson), pri čemu je vrednost  $p < 0,05$  uzimana za statistički značajnu.



**Grafikon 1.** Učestalost tromboembolijskih komplikacija u ispitivanim grupama u odnosu na tretman  
**Graph 1.** Incidence of thromboembolic complications in the groups according to the treatment

## Rezultati

### Tromboembolijske komplikacije

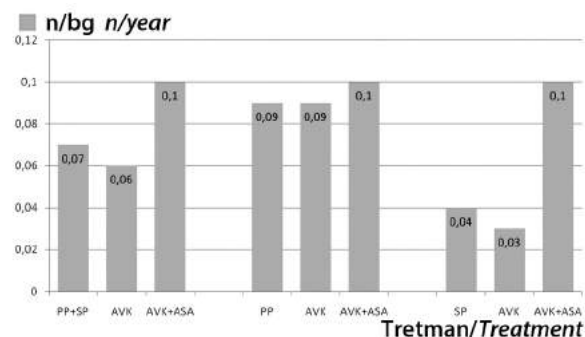
Tokom perioda praćenja utvrđeno je ukupno 18 TEK (0,01/bg), 8 (0,008/bg) u PP i 10 (0,01/bg) u grupi SP (**Grafikon 1**).

U zavisnosti od primenjene terapije, uočeno je 11 TEK (0,008/bg) tokom AVK terapije, 6 (0,008/bg) u PP i 5 (0,008/bg) u SP. Na AVK+ASA terapiji registrovano je 7 TEK (0,01/bg), 2 (0,007/bg) u PP i 5 (0,03/bg) u SP (**Grafikon 1**).

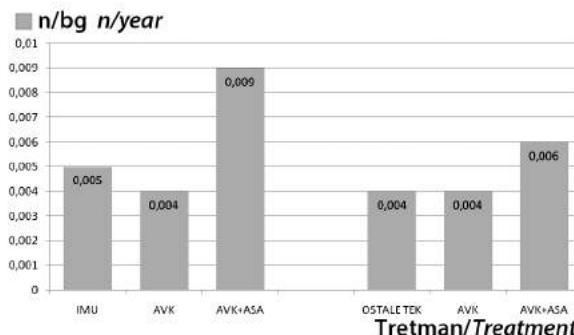
TEK klinički su se ispoljile u vidu IMU u 10 slučajeva (0,005/bg), 6 (0,004/bg) na AVK terapiji i 4 (0,009/bg) na AVK+ASA tretmanu. Ostale TEK registrovane su u 8 slučajeva (0,004/bg), 5 (0,004/bg) na AVK terapiji i 3 (0,006/bg) na AVK+ASA terapiji (**Grafikon 2**), a manifestovale su se u vidu infarkta miokarda u 3 slučaja, tromboze perifernih arterija u 3, tromboze dubokih vena u 1 i tromboze mitralnog zaliska u 1 slučaju.

### Hemoragijske komplikacije

Tokom perioda praćenja utvrđeno je ukupno 133 HEK (0,07/bg), 98 (0,09/bg) u grupi PP i 35 (0,04/bg) u grupi SP (**Grafikon 3**).



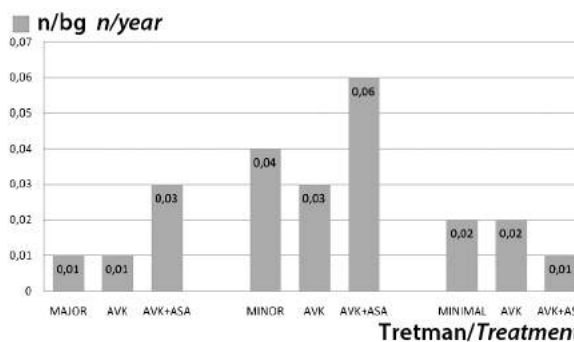
**Grafikon 3.** Učestalost krvarenja u ispitivanim grupama u odnosu na tretman  
**Graph 3.** Incidence of haemorrhagic complications in the groups according to the treatment



**Grafikon 2.** Učestalost ishemijskog moždanog udara i ostalih tromboembolijskih komplikacija u odnosu na tretman  
**Graph 2.** Incidence of ischaemic stroke and other thromboembolic complications according to the treatment

U odnosu na terapijski pristup, zabeleženo je 85 HEK (0,06/bg) na terapiji AVK, 68 (0,09/bg) sa PP i 17 (0,03/bg) sa SP (**Grafikon 3**). Na AVK+ASA tretmanu registrovano je 48 HEK (0,1/bg), 30 (0,1/bg) sa PP i 18 (0,1/bg) sa SP.

U odnosu na težinu krvarenja, zabeleženo je 28 (0,01/bg) major krvarenja, 68 (0,04/bg) minor i 37 (0,02/bg) minimalnih (**Grafikon 4**). Major HEK manifestovale su se u 19 slučajeva kao rektoragija, u 6 kao melena, u 2 kao hematemeza i u 1 kao intrakranijalna hemoragija. Major krvarenja u grupi PP registrovana su u 17 slučajeva (0,02/bg) i 11 (0,01/bg) u SP, na AVK terapiji 16 (0,01/bg) i 12 (0,03/bg) na AVK+ASA tretmanu. Minor HEK su se klinički ispoljile kao hematomi u 32 slučaja, hematurija u 28, hemoptizije u 5, metroragija u 3 slučaja. Minor krvarenja u PP uočena su u 52 slučaja (0,05/bg) i 16 (0,02/bg) u SP, a u zavisnosti od primenjenog tretmana, na AVK terapiji registrovano je 39 (0,03/bg) i 29 (0,06/bg) na AVK+ASA tretmanu (**Grafikon 4**). Minimalne HEK ispoljile su se u vidu epistakse u 19 slučajeva, sufuzije u 11, gingivoragije u 7 slučajeva, 29 (0,03/bg) u PP i 8 (0,009/bg) u SP, a u odnosu na terapijski pristup, 30 (0,02/bg) na AVK terapiji i 7 (0,01/bg) na AVK+ASA terapiji.



**Grafikon 4.** Učestalost major, minor i minimal krvarenja u odnosu na tretman  
**Graph 4.** Incidence of major, minor and minimal haemorrhagic complications according to the treatment



## Diskusija

Strategija lečenja AF podrazumeva kontrolu srčane frekvencije, korekciju srčanog ritma i tromboprofilaksu. Za kontrolu srčane frekvencije koriste se beta blokatori, antagonisti kalcijuma i glikozidi digitalisa. Korekcijom ritma antiaritmikima pokušava se farmakološka kardioverzija. Korekcija se može pokušati i elektrokardioverzijom eksternim defibrilatorima. Sa tehnološkim napretkom otvorila se mogućnost lečenja i radiofrekventnom strujom – radiofrekventna kateter ablacija, koja omogućava visoko efikasnu kontrolu komorne frekvencije kod pacijenata sa paroksizmalnom AF [24]. Najnoviji podaci iz literature ukazuju da je ablacija superioran vid lečenja u održavanju sinusnog ritma u odnosu na antiaritmike [25]. Kardioverzija se može pokušati i pomoću srčanih implantata, pejsmekera i kardioverter-defibrilatora. Implantacija okludera u levu aurikulu predstavlja novu tehnologiju dugoročne tromboprofilakse kao nefarmakološka alternativa OAK u prevenciji IMU kod bolesnika sa visokim rizikom od IMU i kontraindikacijom za primenu OAK [26,27].

Visok rizik za nastanak TEK kod bolesnika sa AF je osnov za dugotrajnu primenu OAK terapije, koja podrazumeva trajno prisutan rizik za nastanak komplikacija lečenja u smislu pojave krvarenja.

Pet randomiziranih studija je pokazalo, da je OAK relativno sigurna terapija kod bolesnika sa AF, sa godišnjim rizikom od krvarenja 1,3%, pri ciljnim vrednostima INR 2–3 [28], što je optimalni opseg za prevenciju IMU kod AF [3], jer podrazumeva minimalni rizik za nastanak TEK, uz prihvatljiv rizik za nastanak krvarenja [19]. Povišen rizik od major krvarenja postoji kod viših INR vrednosti [28,29], gde rizik značajno raste kod vrednosti INR >4,0 [29]. S druge strane supertapijski opseg INR smanjuje efikasnost OAK terapije, što potvrđuju rezultati velikih randomiziranih studija [30]. Rizik od krvarenja, posebno major, klinički ispoljen kao intrakranijalno krvarenje povišen je kod starijih, naročito kod osoba koje imaju 75 ili više godina [28,29]. Značajan uticaj na nastanak krvarenja tokom OAK terapije, postoji kod bolesnika sa komorbiditetom [31], uključujući

hipertenziju [32], cerebrovaskularne bolesti, ozbiljna kardiovaskularna oboljenja, bubrežnu insuficijenciju [33] i malignitet [34]. Istovremena primena antitrombocitne terapije, povećava rizik od krvarenja [35] i učestalost HEK, čak i kod nižih vrednosti INR [36]. Godišnji rizik od pojave krvarenja primenom preparata ASA iznosi 1% [37] i približan je riziku kod primene OAK. Male doze ASA 75–100 mg sigurnije su u smislu manjeg rizika od krvarenja [17]. BAFTA studija pokazala je da ne postoji razlika u riziku od pojave major krvarenja između OAK i ASA [38].

U osam nezavisnih randomiziranih studija, koje su obuhvatile 4 876 bolesnika, ispitivan je profilaktički efekat antitrombocitne terapije, prevashodno ASA, na rizik od pojave TEK [39]. Antitrombocitna terapija redukuje pojavu IMU za 22% [28]. Takođe, utvrđeno je da se kombinovanim antitromboznim tretmanom smanjuje rizik od TEK za 77% [40].

Naši rezultati pokazuju malu učestalost TEK kod ispitanih bolesnika 0,01/bg, tokom višegodišnjeg perioda praćenja, sa nešto većom incidencijom TEK unutar grupe u kojoj se sprovodila SP u odnosu na PP 0,01/bg vs 0,008/bg. U odnosu na terapijski pristup, zabeležen je manji broj TEK na AVK terapiji u odnosu na kombinovani antitrombozni tretman 0,008/bg vs 0,01/bg (**Tabela 1**), bez statistički značajne razlike  $p = 0,886$ . Moguće objašnjenje veće učestalosti TEK kod bolesnika kod kojih je sprovedena SP je postojanje višeg rizika od TEK uz prethodni IMU i veći *CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc* skor. Povišen rizik od TEK nije mogao biti umanjen ni kombinacijom AVK i antitrombocitne terapije. Učestalost IMU u odnosu na ostale TEK (infarkt miokarda, tromboze perifernih arterija, tromboza dubokih vena, tromboza mitralnog zaliska) neznatno je veća 0,005/bg vs 0,004/bg, sa manjom incidencijom IMU na AVK terapiji u odnosu na AVK+ASA tretman 0,004/bg vs 0,009/bg, ali nema statistički signifikantne razlike  $p = 0,915$ . U našem ispitivanju potvrđena je efikasnost AVK u prevenciji IMU i TEK kod AF, u skladu sa podacima iz literature.

Incidencija HEK tokom perioda praćenja ispitivanih bolesnika je 0,07/bg, sa većom učestalošću HEK kod bolesnika kod kojih se sprovodila PP u odnosu na SP 0,09/bg vs 0,04/bg. U odnosu na te-

**Tabela 1.** Incidencija tromboembolijskih i hemoragijskih komplikacija (n/bg)

**Table 1.** Incidence of thromboembolic and haemorrhagic complications (n/pts/year)

		Komplikacije/Complications						
		TEK	IMU/Ischaemic stroke	Ostale TEK/Other TEK	HEK	Major	Minor	Minimal
Tretman Treatment	PP+SP	0.01	0.005	0.004	0.07	0.01	0.04	0.02
	AVK	0.008	0.004	0.004	0.06	0.01	0.03	0.02
	AVK+ASA	0.01	0.009	0.006	0.1	0.03	0.06	0.01

Legenda: TEK - tromboembolijske komplikacije; IMU - ishemijski moždani udar; HEK - hemoragijske komplikacije; PP - primarna profilaksa; SP - sekundarna profilaksa; AVK - antagonisti vitamina K; AVK+ASA - antagonisti vitamina K+acetilsalicilna kiselina

Legend: TEK - thromboembolic complications; IMU - ischaemic stroke; HEK - haemorrhagic complications; PP - primary prophylaxis; SP - secondary prophylaxis; AVK - antagonists of vitamin K; AVK+ASA - antagonists of vitamin K+acetylsalicylic acid



terapijski tretman, utvrđeno je više HEK na kombinovanoj antitromboznoj terapiji u odnosu na AVK terapiju 0,1/bg vs 0,06/bg, ali razlika nije statistički značajna  $p = 0,719$ . Rezultati našeg ispitivanja odgovaraju podacima iz literature i rezultatima velikih studija, koji takođe prikazuju veću incidenciju HEK primenom kombinovanog antitromboznog tretmana i uticaj na težinu krvarenja. U odnosu na težinu krvarenja, registrovano je najmanje major HEK 0,01/bg, nešto veća incidencija minimalnih 0,02/bg, i najveća učestalost minor HEK 0,04/bg. U zavisnosti od primenjenog terapijskog pristupa, utvrđena je veća učestalost major krvarenja kod bolesnika tretiranih AVK+ASA u odnosu na AVK 0,03/bg vs 0,01/bg, bez statistički signifikantne razlike  $p = 0,839$ . Takođe, registrovana je veća incidencija minor krvarenja na kombinovanom tretmanu prema AVK 0,06/bg vs 0,03/bg,  $p = 0,756$ . Minimalna krvarenja su češće uočena kod bolesnika na AVK terapiji u odnosu na AVK+ASA 0,02/bg vs 0,01/bg,  $p = 0,941$ . Major krvarenja najčešće su se manifestovala kao krvarenja iz donjih partija gastrointestinalnog trakta, a samo u jednom slučaju utvrđena je intrakranijalna hemoragija kao najozbiljnija komplikacija OAK terapije. Minor

HEK najčešće su se klinički ispoljile kao pojava hemoragijskog sindroma po koži ili krvarenje iz urinarnog trakta. Od minimalnih krvarenja, najčešće su zabeležena krvarenja iz nosa.

### Zaključak

Rezultati našeg istraživanja daju uvid u efikasnost i bezbednost preventivne primene oralne antikoagulantne terapije u svakodnevnom kliničkom radu. Oralna antikoagulantna terapija je veoma efikasna u prevenciji ishemijskog moždanog udara i tromboembolijskih komplikacija kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom. Kombinovani antitrombozni tretman povećava rizik od pojave hemoragijskih komplikacija i utiče na težinu krvarenja, te je neophodna individualna procena i ograničenje na bolesnike sa jasnim indikacijama. Budućnost tromboprotekcionike svakako pripada oralnim antikoagulantima nove generacije, direktnim inhibitorima trombina i aktivisanog desetog činioca koagulacije (Xa), koji predstavljaju inovativnu terapiju, bez potrebe za rutinskim laboratorijskim kontrolama, sa visokom efikasnošću i bezbednošću primene.

### Literatura

- Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28:2803-17.
- Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009;104:1534-9.
- Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
- Dulli DA, Stanko H, Levine RL. Atrial fibrillation is associated with severe acute ischemic stroke. *Neuroepidemiology* 2003;22:118-23.
- Mandić M, Rančić N. Faktori rizika za nastanak moždanog udara. *Med Pregl* 2011;64(11-12):600-3.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of atrial fibrillation. *JAMA* 2001;285(22):2864-70.
- Knecht S, Oelschläger C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008;29:2125-32.
- Žikić M, Novosel O, Rabi Žikić T, Žarkov M. Atrial fibrillation and possibilities of stroke prevention. *Acta Clin Croat* 2011;50(Suppl 2):59-61.
- Kannel WB, Benjamin EF. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am* 2008;92:17-40.
- Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009;373:155-66.
- Hohnloser SH, et al. Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: current strategies and future directions. *Eur Heart J Suppl* 2008;10(Suppl H):H4-H10.
- Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263-72.
- Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Comparison of risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 2008;39(6):1901-10.
- Wyse DG. Rate Versus Rhythm Control in the Management of Atrial Fibrillation. American Heart Association, Copyright, 2006. Available from: <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3005618>.
- Russo AM. Overview of the contemporary evaluation and management of patients with atrial fibrillation: what every general practitioner should know. American Heart Association, Copyright, 2006. Available from [http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1075\\_russo.pdf](http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1075_russo.pdf).
- Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019-26.
- Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28(16):2046.
- Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008;99(2):295-304.
- Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anti-

coagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996;335:540-6.

20. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.

21. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;135(5):1093-100.

22. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255-62.

23. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the bleeding academic research consortium. *Circulation* 2011;123(23):2736-47.

24. Anderson JL, Halperin LJ, Albert MN, Bozkurt B, Brindis GR, Curtis HL, et al. Management of patients with atrial fibrillation (Compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS Recommendations): a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127:1916-26.

25. Potpara ST, Polovina MM, Mujović MN, Kocijančić MA, Lip YHG. Patient preferences at ten years following initial diagnosis of atrial fibrillation: the Belgrade atrial fibrillation study. *Belgrade: Faculty of Medicine*; 2013. p. 835-42.

26. Israel CW, Ridjab D, Tschishow WN, Buddecke J. Patient selection for the implantation of a left atrial appendage occluder in primary and secondary prevention of cardioembolic stroke in atrial fibrillation. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2013;24(1):25-32.

27. Freixa X, Chan LKJ, Tzikas A, Garceau P, Basmadjian A, Ibrahim R. The Amplatzer™ Cardiac Plug 2 for left atrial appendage occlusion: novel features and first-in-man experience. *EuroIntervention* 2013;8:1094-8.

28. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-57.

29. Hylek E, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994;120:897-902.

30. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009;11:423-34.

31. Fihn SD, McDonnell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D, et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation: a multicenter study: Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med* 1993;118:511-20.

32. Launbjerg J, Egeblad H, Heaf J, Nielsen NH, Fugleholm AM, Ladefoged K. Bleeding complications to oral anticoagulant therapy: multivariate analysis of 1,010 treatment years in 551 outpatients. *J Intern Med* 1991;229:351-5.

33. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996;156:409-16.

34. White RH, Beyth R, Zhou H, Romano PS. Major bleeding after hospitalization for deep vein thrombosis. *Am J Med* 1999;107:414-24.

35. Akins PT, Feldman HA, Zoble RG, Newman D, Spitzer SG, Diener HC, et al. Secondary stroke prevention with ximelagatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: pooled analysis of SPORTIF III and V clinical trials. *Stroke* 2007;38:874-80.

36. Medical Research Council. The Medical Research Council's general practice research framework. *Lancet* 1998;351:233-41.

37. Furie KL, Goldstein LB, Albers GW, Khatri P, Neyens R, Mintu P, et al. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012;43:3442-53.

38. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAF-TA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.

39. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.

40. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2001;119(Suppl):108S-121S.

Rad je primljen 3. IV 2013.

Recenziran 11. IX 2013.

Prihvaćen za štampu 19. IX 2013.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:11-12:470-475.

Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet  
Zavod za anatomiju<sup>1</sup>  
Klinički centar Vojvodine, Novi Sad  
Klinika za psihijatriju<sup>2</sup>

Originalni naučni rad  
*Original study*  
UDK 611.8.08 i UDK 612.82.085:576.3  
DOI: 10.2298/MPNS1312476B

## EKSPRESIJA SOMATOSTATINA PRI ISHEMIJI MOZGA PACOVA

### EXPRESSION OF SOMATOSTATINE IN ISCHEMIA OF RAT BRAIN

Siniša S. BABOVIĆ<sup>1</sup>, Biljana SRDIĆ GALIĆ<sup>1</sup>, Branislava SOLDATOVIĆ STAJIĆ<sup>2</sup>,  
Mina CVJETKOVIĆ BOŠNJAK<sup>2</sup>, Bojana KRSTONOŠIĆ<sup>1</sup> i Ljilja MIJATOV UKROPINA<sup>1</sup>

#### Sažetak

**Uvod.** U ovoj studiji korišćena je imunohistoheimska metoda kako bi bio praćen citoplazmatski protein somatostatin u toku ishemije mozga pacova. Cilj istraživanja bio je da se definišu sve oblasti ekspresije somatostaina i da se distribucija proteina pokaže na mapi. **Materijal i metode.** Bili su proučeni svi rezovi telencefanona, diencefalona i srednjeg mozga pri rezistentnoj i tranzitornoj ishemiji, što nam je omogućilo da posmatramo reakciju neurona na ishemijske atake. **Rezultati i diskusija.** Rezultati ove studije pokazuju da postoji razlika između reakcija u rezistentnoj i tranzitornoj grupi mozga pacova, posebno u parijetofrontalnoj kori, području prednjeg dela amigdaloidnog tela, klastrumu, *nc. reuniens*, *nc. suprachiasmaticus*. Mapiranje pokazuje reakciju u strukturama motorne, senzitivne i senzorijske kore, pretežno u lamini II/III i V/VI, hipokampusu – *gyrus dentatus*, polja 1, 2 i 3. *Corum Amris-a*, endopiriformnom jedru, paraventricularnom i periventricularnom jedru hipotalamusa, amigdaloidnom telu, klastrumu i kaudoputamentu. U filogenski starijim delovima mozga – rinencefalonu, takođe se reakcija pokazala pozitivnom, što nas navodi na zaključak da su i novije i starije strukture mozga regovale imunohistoheimski. Histološki podaci su pokazali da su mali neuroni najčešće pronalazeni, a potom velike piramidalne ćelije multipolarnog i bipolarnog tipa, a potom i ćelije drugačijih, različitih oblika. **Zaključak.** Naši rezultati su potvrdili nalaze retkih istraživanja koja se bave ovom problematikom, a dodatno smo precizirali mapu ćelija ekspresije somatostatina u mozgu pacova nakon ishemijskog ataka.

**Cljučne reči:** Somatostatin; Ishemija mozga; Pacovi; Neurotransmiteri; Imunohistoheimska; Mapiranje

#### Uvod

Somatostatin (SS) je sačinjen od lanca 14 aminokiselina; izolovan je najpre iz hipotalamusa ovce, a potom je nađen ne samo u centralnom i perifernom nervnom sistemu, već i u probavnom traktu i

Usled tehničkih nemogućnosti preciznog prikazivanja mapa, zainteresovani mogu da se jave autoru radi dobijanja potpunijih podataka

#### Summary

**Introduction.** This study used the immunohistochemical method to follow the expression of cytoplasmatic protein somatostatin in the course of ischemia of rat brain. The aim of the study was to define all the areas of expression of somatostatin and to show the protein distribution on the map. **Material and Methods.** All the sections of telencephalon, diencephalon and mid-brain were studied in resistant, and transitory ischemia, which enabled us to observe the reaction of neurons to an ischemic attack or to repeated attacks. **Results and Discussion.** The results of this study show that there is a difference in the reaction between the resistant and transitory ischemia groups of rats, especially in the parietofrontal cortex, area amygdaloidea anterior, clastrum, *nc. reuniens* and *nc. suprachiasmaticus*. The mapping shows the reaction in the structures of motor, sensitive and sensory cortex, mostly in the laminae II/III and V/VI, hippocampus – *gyrus dentatus* and CA1, CA2, CA3, endopiriform nucleus, paraventricular and periventricular nucleus of hypothalamus, corpus amygdaloideum, clastrum and caudoputamen. The more primitive sections of the brain - rhinencephalon, also showed a reaction, which led us to conclude that both newer and older brain structures reacted immunohistochemically. Histological data showed that small neurons are most commonly found while the second most common are big pyramidal cells of multipolar and bipolar type, with the different body shape. **Conclusion.** Our findings have confirmed the results of rare studies that dealt with these issues, and offered a precise and detailed map of cells expressing somatostatin in the rat brain following ischemic attack.

**Key words:** Somatostatin; Brain Ischemia; Rats; Neurotransmitter Agents; Immunohistochemistry; Brain Mapping

pridodatim mu žlezdama (npr. gušterača). Ime je dobio po tome što inhibira sekreciju somatotropina.

Ovaj peptid možemo naći širom nervnog sistema, i u interneuronima, i u projekcionim vlaknima. U perifernom nervnom sistemu nalazi se u spinalnim ganglijama, a u centralnom široko je rasprostranjen na mnogo mesta, i to: kičmenoj moždini, moždanom stablu, međumozgu, velikom mozgu.

U kičmenoj moždini se nalazi u ćelijama neposredno oko centralnog kanala i zadnjem rogu kičmene moždine.

**Skraćenice**

SS	– somatostatin
NPY	– neuropeptid Y
BST	– <i>bed nucleus striae terminalis</i>
SS IR	– imunoreaktivnost na somatostatin
Pir	– piriformna kora
CA	– <b>Cornu Ammonis</b>
R	– rezistentna grupa ishemije
T	– tranzitorna grupa ishemije
b tačka	– tačka spajanja koronalnog i sagitalnog šava – bregma
i dijаметar	– međuušni ili interauralni dijemetar
Cg	– cingulatna kora
M1, M2	– primarna motorna kora area 1 i 2
M2	– sekundarna motorna kora
S1	– primarna somatosenzorna kora
GI	– granularna inzularna kora
DI	– disgranularna inzularna kora
VEn	– ventralno endopiriformno jedro
DEn	– dorzalno endopiriformno jedro
LOT	– jedro lateralnog olfaktornog traktusa
ACo	– prednje kortikalno amigdaloidno jedro
RSG	– retrosplinalna granularna kora
AuD	– sekundarna auditivna kora - dorzalna area
AuV	– sekundarna auditivna kora - ventralna area
PRh	– peririnalna kora
Ect	– ektorinalna kora
LEnt	– lateralna entorinalna kora
BLP	– zadnji deo bazolateralnog amigdaloidnog jedra
IPAC	– intersticijano jedro prednje komisure (medijalni i lateralni deo)
BMP, BLA	– bazomedijalno i bazolateralno amigdaloidno jedro
D6	– <i>gyrus dentatus</i>
Re	– <i>nc. reuniens</i>
PaAP	– paraventricularno jedro hipotalamusa
Cru	– kaudoputamen
RSA	– retrosplinalna agranularna kora
c Fos IR	– imunoreaktivnost na c Fos protein
InG	– središnji sloj sive mase gornjeg kolikulusa
PLCo	– zadnjobočno kortikalno amigdaloidno jedro
PP	– peripedunkularno jedro
SuG	– površinski sloj sive mase gornjeg kolikulusa
TeA	– temporalna asocijativna kora

U produženoj moždini se nalazi u *nc. tractus solitarii*, *nc. ambiguus* i *nc. spinalis nervi trigemini*.

U srednjem mozgu ga ima u periakveduktalnoj sivoj masi i retikularnoj formaciji.

U međumozgu se nalazi i u hipotalamusu i u epitalamusu. U hipotalamusu, po istraživanjima Swaaba, SS je nađen u *nc. suprachiasmaticus*, sa neuropeptidom Y (NPY), galaninom, proenkefalinom i vazointestinalnim peptidom [1]. *Bed nucleus striae terminalis* (BST) ga ima u dva svoja dela, najviše u tzv. *darkly staining posteromedial component*, koji je veći nekoliko puta kod muškarca, i u centralnom, koga karakteriše masivna imunoreaktivnost neurona na somatostatin. Budući da se radi o seksualno dimorfnim jedrima, njihova zapremina zavisi od pola jedinke. *Nc. periventricularis* je takođe karakterična SS pozitivna struktura, čiji se produžeci projektuju u medijalnu eminciju. Značajna seksualno dimorfna jedra *nc.*

*ventromedialis* i *nc. dorsomedialis* su bogata mrežom vlakana u telima nervnih ćelija odakle i potiče imunopozitivna reakcija na somatostatin (SS-IR). *Nc. tuberalis lateralis* je značajno jedro koje učestvuje u regulaciji unošenja hrane i metabolizma i sadrži značajan kontigent SS-imunoreaktivnih ćelija. U ovom jedru je jasno pokazano da SS pada kod bolesnika od Hantingtonove bolesti, kao i kod obolelih od Alchajmerove bolesti [2]. Kod Alchajmerove bolesti je ranije nađeno smanjenje vrednosti SS-IR. Zadnja ili mamilarna regija, koja ima značajnu ulogu u regulaciji telesne temperature, kao i mnoge druge koje su od vitalnog značaja, pokazala je visok stepen obojenosti neurona na SS, kao i habenularna jedra epitalamusa.

Ćelije velikog mozga pokazuju imunorektivnost na SS u bazalnim jedrima, supkortikalnim limbičkim i olfaktivnim strukturama (*nc. centralis amygdale*, *nc. septalis lateralis*, *nc. striae terminalis*, *nc. olfactorius anterior*, *tuberculum olfactorium*), kao i svim delovima neokorteksa (u laminama II–VI, posebno V i VI), a od limbičkih struktura kore, somatostatin se može naći u girusu *cinguli*, hipokampu i u piriformnoj kori (Pir) [3–5].

Grupa vlakana SS-IR sa nepoznatom lokacijom tela mogu se naći u vidnom i slušnom sistemu, kako odlaze da inervišu mišiće pokretače očne jabučice, ili prožimaju auditivni sistem moždanog stabla. Nađena su i u nekim jedrima kičmene moždine.

Uloga ovog neuromodulatora u centralnom nervnom sistemu je u neku ruku opšta. Neki autori ga povezuju sa ulogom u kogniciji i memoriji, ali se smatra centralnim neurotransmiterom/neuromodulatorom [4,6].

Chun sa saradnicima izveštava da se SS (kao i NPY) stvaraju oko 50. dana embrionalnog razvoja kod mačke (graviditet mačke traje 63 dana, tj. 9 nedelja), i to u početnim stadijumima stvaranja ćelija, pre nastanka marginalne ili neke dublje zone tj. sloja ćelija [7–9]. Somatostatin će dalje, tokom razvoja, biti zastupljeniji u ćelijama koje idu prema površini, tj. prema marginalnoj zoni. Jasno je da daljim razvojem ćelijskog kontigenta mozga i ovaj neurotransmiter,  $\gamma$ -amino buterna kiselina, pored još nekoliko važnih (NPY,  $\gamma$ -amino buterna kiselina, holecistokinin), ima važnu ulogu u razvoju kore mozga.

Kod odraslih, nalazi se u skoro svim strukturama mozga, pa stoga nema specifičnu ulogu, a njegovo povećanje ili smanjenje, vezuje se za mnoge poremećaje funkcije centralnog nervnog sistema kao pratilac, a možda i kao uzrok bolesti. Povišene vrednosti ovog proteina češće se nalaze kod zapaljenskih i tumorskih procesa na mozgu i njegovim ovojnicama. Snižene vrednosti su nađene kod obolelih od Parkinsonove, Alchajmerove bolesti [8–10], shizofrenije [11,12], a kod Hantingtonove bolesti su vrednosti nekonzistentne [13]. Ipak se smatra da je opšta pojava promena nalaza SS u ćelijama izazvana disregulacijom, a ne specifičnim promenama kod posmatranih bolesti.



Rauca je sa saradnicima načinio i eksperiment ishemije pri čemu je davao različite koncentracije SS u mozak nakon 5 minuta od ataka i zaključio da, u određenim koncentracijama, može imati zaštitno dejstvo na neurone zahvaćene ishemijom [14].

Ukupno posmatrano, pokazalo se da ubrizgavan u komore mozga izaziva depresiju motorne aktivnosti, a jontoforetsko aplikovanje dovodi do inhibicije aktivnosti.

### Somatostatin i ishemija

Eksperiment u kom su okludirana četiri krvna suda prvog sata, drugog i četvrtog dana istraživanja, pokazano je da se samo prolazno smanjuje SS informaciona ribonukleinska kiselina (iRNK) tokom 2–4 dana od ishemijskog ataka, a posmatrani protein je najviše ispitivan tokom ishemijskih ataka u, mrežnjači i žlezdama pridonatim probavnim organima [15–19].

U radu Freunda o SS-IR pojavila se interesantna, koliko god očekivana, pojava naglog smanjenja broja SS pozitivnih neurona u hilusu dentatnog girusa i u regiji jedan ćelijske grupe Amonovog roga (*cornu ammonis – CA1*), tj. u piramidalnim ćelijama [20]. Arabadzisz je ispitivao i preživljavanje neurona SS-IR kod pacova koji su preživeli ishemiju nakon 12–14 meseci [21]. Johansen izveštava da se SS-IR u hipokampu pri ishemiji ne menja [22].

### Raspored SS-IR u kori mozga

Mizukawa i saradnici dali su detaljan raspored i oblik SS pozitivnih neurona kore pacova. Mada su različitih i veoma nepravilnih oblika i veličina, podeljeni su na tri grupe ili tipa. Tip A – veliki do srednje veličine, multipolarni neuroni, sa 3–5 dugih produžetaka. Tip B – neuroni srednje do male veličine, fuziformnog oblika, sa 2 produžetka. Tip V – mali neuroni, ovalni ili fuziformni, svetlo prebojeni. Nalaze se u svim slojevima kore izuzev I, a posebno su naglašeni u sloju V somatosenzorne i motorne kore [23].

Najbolju predstavku o regionalnoj ekspresiji SS i NPY u kori mozga majmuna i pacova dali su Hendry i saradnici 1984. godine. Oni su elektronskim mikroskopom posmatrali laminarnu organizaciju ova dva veoma zastupljena peptida u mozgu i našli ga naročito u motornoj i senzitivnoj kori, iako su oba bila zastupljena u svim areama kore ili aksonima tih neurona. Kod majmuna je bio jasno laminarno raspoređen i jedan i drugi peptid, posebno u laminama II/III i V/VI, ali u mozgu pacova ispitivani peptidi nisu imali jasnu laminarnu organizaciju. Oba peptida su imala sličnu anatomsku rasprostranjenost [24].

Sorensen daje precizniju sliku SS pozitivnih neurona u kori i beloj masi neposredno ispod kore mozga čoveka. U radu saznajemo da su imunoreaktivne ćelije u svim slojevima, a da su vlakna posebno mnogobrojna u sloju I, te da su tangencijal-

no usmerena prema površini mozga, dok su mreže grana velikog broja vlakana isprepletene u dubljim slojevima kore, i da nose izražene varikozitete. U supkortikalnim regijama, SS pozitivni neuroni su čak veći, a njihova vlakna idu i prema kori i u dublje slojeve mozga. Jasno je da ovakav raspored ćelija, kao i brojnost, ukazuju da je SS važan modulator integrativnih i, verovatno, specifičnih funkcija, ne samo vezama u kori, već i sinaptičkom povezanošću sa velikom mrežom vlakana u beloj masi [25].

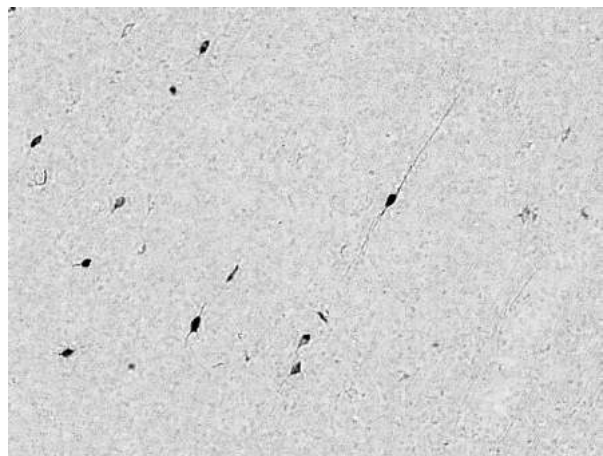
### Materijal i metode

Materijal na kom je ispitivan SS brojao je ukupno deset mozgova pacova. Formirane su dve eksperimentalne grupe pacova koji su podvrgnuti ishemiji po Pulsinellijevoj metodi iz 1979. godine i dve kontrolne grupe [26]:

– Prva grupa bila je izložena totalnoj ishemiji ligaturom četiri krvna suda (koagulacija vertebralne arterije, uz obostranu ligaturu karotidnih arterija parafiniziranim koncem 10 minuta, a potom perfuzija 60 minuta). Označena je kao rezistentna (**R**) grupa pacova i činile su je tri jedinke (R 41, R 42, R 43);

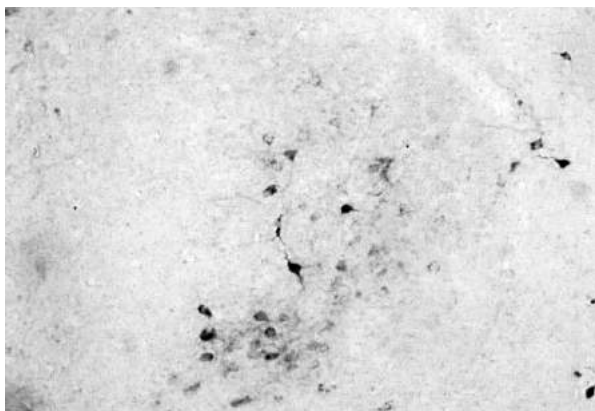
– U drugoj grupi eksperimentalne životinje su izložene ishemijskom tolerantnom ataku (koagulacija vertebralne arterije, uz obostranu ligaturu karotidnih arterija parafiniziranim koncem 4 minuta, a potom ponovljena za 72 sata u trajanju od 10 minuta). Označena je kao tolerantna (**T**) grupa pacova i obuhvatala je pet životinja (T 12, T 14, T 16, T 17, T 19).

– U prvoj kontrolnoj grupi, u kojoj nije bilo intervencije, bila je 1 životinja;



**Slika 1.** Parijetofrontalna kora mozga pacova, desno. SS-IR mozak pacova R43. Jasno uočljiva laminarna organizacija sloja V/VI desne hemisfere, s primerom bipolarnih sferoidnih neurona. Fotografija uvećana 40 puta.

**Fig. 1.** Parietofrontal cortex SS-IR rat R43. Laminar layer organization of V/VI right hemisphere is clearly visible with the example of bipolar spheroid neurons. Photography is magnified 40 times.



**Slika 2.** *Nc. amygdaloideus centralis*. Prikaz SS-IR ćelija mozga pacova T30. Neuroni ovalnog i nepravilnog oblika. Fotografija uvećana 40 puta.

**Fig. 2.** *Nc. amygdaloideus centralis* Image of SS-IR neurons, rat T30. Neurons are oval and irregular. Photography is magnified 40 times.

– U drugoj kontrolnoj grupi za tolerantnu ishemiju (koagulacija vertebralne arterije uz ligaturu 4 minuta obe karotidne arterije bez desetominutne religature) bila je jedna životinja.

Pacovi su anestezirani prvog dana ketaminom (100 mg/kg), kada je načinjena elektrokauterizacija *a. vertebralis*. Sledećeg dana u anesteziji halotanom (1,5–2%), preparisane su obe zajedničke karotidne arterije i podvezane parafiniziranim koncem, kako bismo zaštitili zid krvnog suda od oštećenja koncem pri zatezanju. U grupi **R**, okluzija karotidnih arterija trajala je 10 minuta, nakon čega su životinje žrtvovane, a u ishemijskoj grupi 10 minuta, nakon čega je presecanjem konca postignuta recirkulacija krvi. U tolerantnoj, grupi **T**, nakon 72 sata od prve okluzije, *a. carotis communis* je okludirana 4 minuta, a nakon 60 minuta po okluziji životinje su žrtvovane u stanju anestezije ketaminom (100 mg/kg), dok je mozak intrakranijalno reperfundovan 4% paraformaldehidom.

Tokom hirurških intervencija, telesna temperatura životinja bila je održavana grejnom lampom na 37°C. Tokom prvih 15–20 minuta od reperfuzije, životinje su bile pasivne, nisu se pokretale, a jedna sat nakon okluzije bile su žrtvovane.

Nakon fiksacije tokom noći u 20% saharozi, sledilo je rezanje *free floating* tehnikom, na rezove debljine 50 µm.

U radu smo koristili imunohistohemijsku tehniku avidin-biotin peroksidaze, kao semikvantitativnu metodu za detekciju traženih proteina. Preseci su ispirani 0,1M fosfatnim puferom, inkubirani u 0,5% triton-H-100 i 10% normalnom kozjem rastvoru 60 minuta. Nakon toga sledila je inkubacija 48 h sa specifičnim antitelima za *SS rabbit polyclonal IgG Sant Biotechnology, Inc., Santa Cruz, USA*, u razređenju 1 : 4 000. Sledeći korak je inkubacija sekundarnim zečjim antitelima 60 minuta, a potom u istom vremenskom trajanju

dodaje se avidin-biotin peroksidaza. Ispiranje se vrši 0,1M fosfatnim puferom (rN 7,26). Antigen-antitelo kompleks je vizualiziran 3,3' diamino-benzidinom i 0,03% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

Antitela na SS i NPY su istog proizvođača, u razređenju 1 : 4 000.

Trajni histološki preparati dobijeni su montiranjem pokrovnih stakala na osušene isečke pomoću kanada balzama tj. *Permount* medijuma (*Fisher*). Medijum se suši oko 48 sati.

Preparati su posmatrani, analizirani na mikroskopu *Leica*.

Fotografije su načinjene *Analisis* programom.

Za mapiranje mozгова koristili smo mape poznatog atlasa *George Paxinos, Charles Watson: The rat brain in stereotaxic coordinates, Academic press, 1997*. Sve mape su poslužile za unošenje naših rezultata konsektivno, a na kojima su obeležene strukture sa pozitivnom reakcijom, dok je dubina mozga već kod autora označena na slici i obeležena brojevanim vrednostima dvaju parametara: međuušni ili interauralni dijametar (**i**) i tački spajanja koronalnog i sagitalnog šava – bregme (**b**). S obzirom na različit stepen obojenosti u grupama **R** i **T** i među preseccima i među strukturama u okviru jednog preseka, koristili smo samo dve vrednosti veličine tačaka (*Adobe Photoshop 1 px i 3 px*) kojima smo obeležavali vrednost pozitivne reakcije u ćeliji, a obeležavanjem u mesto gde se pojavila, prikazali smo lokaciju pozitivne reakcije.

Fotografije pokazuju regije mozga u kojima se uočava SS-IR. Budući da se imunoreaktivnost citoplazme neurona ne poklapa sa izgledom ćelije, već samo pozitivnim molekulima traženog proteina, nismo pravili dublju analizu podele po tzv. ne-piramidalnoj podeli u rezultatima SS-IR. Drugi razlog je i to što se SS-IR tela neurona poklapaju sa veoma izraženo rektivnim neuropilima, što bi semikvantitativnim merenjem dalo lažne rezultate.

## Rezultati

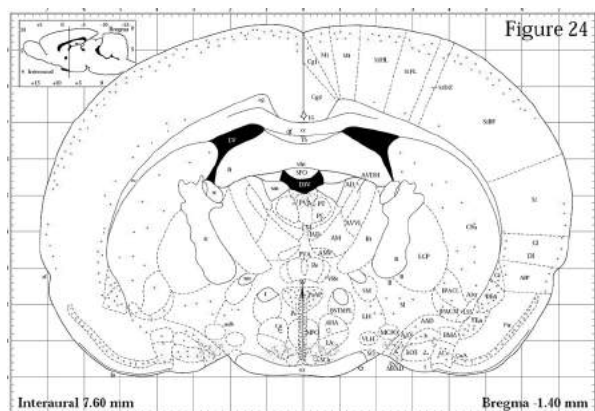
### *SS pozitivne strukture mozgovog R grupe*

U svim strukturama mozgovog **R**-grupe, gustina SS-IR neurona veličine 3 px, bila je znatno manja u odnosu na **T**-grupe pacova.

U mapi mozga **R41**, **R42**, **R43** pacova, u rostralnijim delovima, do novoa **i** 7,6 mm/**b** -1,4 mm, javlja se SS-IR u dorzalnim delovima kore mozga pretežno u lamini II/III, i to u sledećim strukturama kore: cingularnoj kori (Cg) (area 1 – Cg1, area 2 – Cg2), motornoj kori (primarna motorna kora – M1, sekundarna motorna kora – M2), primarna somatosenzorna kora (S1), granularna inzularna kora (GI), disgranularna inzularna kora (DI) (**Mapa 1**).

Ventralne strukture koje su SS-IR su: Pir, klaustrum (Cl), dorzalno endopiriformno jedro (DEn), ventralno endopiriformno jedro (VEn), prednji deo bazomedijalnog amigdaloideg tela (BMA), jedro lateralnog olfaktivnog traktusa (LOT) i prednje kortikalno amigdaloideg jedro (ACo).





**Mapa 1.** Prikaz SS-IR area u mozgu pacova R41. Nivo reza i 7,6 mm/b-1,4 mm. Zelenom bojom obeleženi SS-IR.neuroni. Crvenom bojom obeleži SS-IR neuropili. Objašnjenje dato u štivu. (Mape su preuzete iz atlasa: George Paxinos, Charles Watson: The rat brain in stereotaxic coordinates, Academic press, 1997.

**Map 1.** Image of SS-IR area in the brain of rat R41. The level of slice is i 7,6 mm/ b- 1,4 mm. NPY-IR neurons are marked in green color. The explanation is given in the text (The map has been taken over from atlas: George Paxinos, Charles Watson: The rat brain in stereotaxic coordinates, Academic press, 1997)

Dublji nivoi preseka mozga od i 7,2 mm/b -1,8 mm su takođe slabije SS-IR. U kori su uočeni reaktivni neuroni u laminama II/III i V/VI i to: retrosplenijalna granularna b kora (RSGb), u rostrosplenijalnom agranularnom korteksu (RSA), sekundarna vizuelna kora – medijalni deo (V2MM), sekundarna vizuelna kora – dorzalni deo (V2ML), M2, M1, S1, sekundarna auditivna kora - dorzalna area (AuD), sekundarna auditivna kora - ventralna area (AuV), GI, DI. Ventralni delovi kore su SS-IR u V/VI, a to su ektorinalna kora (Ect), peririnalna kora (PRh), lateralni entorinalni korteks (LEnt). Ventralniji delovi mozga su pokazivali slabu obojenost u: medijalnom i lateralnom delu BST, *nc. accumbens* (jedro – AcbC, i kora - AcbSh), intersticijalno jedro prednje komisure (IPAC). Kaudoputamen (Cpu) je bio slabo SS reaktivan, sa retkim SS-IR neuronima difuzno razbacanim. U hipokampu je *gyrus dentatus* (DG) bio više reaktivan, dok su CA1, Amonov rog – polje 2 (CA2), Amonov rog – polje 3 (CA3) bili znatno manje SS-IR.

Od struktura hipotalamusa, jedino je SS-IR bio *nc. reuniens* (Re) i periventrikularno jedro hipotalamusa (PaAP).

#### SS pozitivne strukture mozgovog T grupe

U svim strukturama mozgovog pacova T12, T14, T16, T17 i T19, vrednost imunopozitivne reakcije na SS je veličine obeležene tačke 3 px koje su najzastupljenije.

U rostralnim strukturama mozga nivoa od i 10,7 mm do 7,7 mm/b 1,7 mm do -1,3 mm, SS-IR neuroni su nađeni u kori, hipotalamusu, bazalnim jedrima i ventralnom delu mozga. Kora je SS-IR

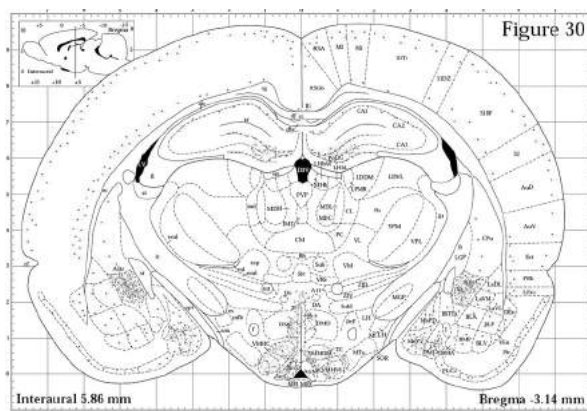
duž čitave cirkumferencije leve i desne hemisfere, u jasno naznačenim laminama II/III i V/VI, sledećih struktura: Cg1, Cg2, M1, M2, S1, S2, GI, DI, zadnjem agranularnom inzularnom korteksu (AIP). U lamini I kore velikog mozga nađene su retke obojene ćelije.

Neuroni u bazalnim jedrima su slabo SS-IR, i nalaze se u Cru, dok je u SI, DEn, VEn imunoreaktivnost veća. U tom, ventralnom delu mozga, SS-IR je nađena u lateralnoj traci strijatuma (LSS), LOT, Pir, *substantia innominata pars basalis* (SIB), *substantia innominata pars ventralis* (SIV), *nc. striae medullaris* (SM), ACo. Slaba SS-IR je i u: svim delovima BST, intersticijalno jedro prednje komisure (medijalni deo – IPACM i lateralni deo - IPACL), ventralni deo lateralnog septalnog jedra (LSV).

SS-IR u hipotalamusu su: PaAP, Pe, SCh, a od jedara talamusa samo Re.

Na dubini preseka mozga od i 7,2 mm/b -1,8 mm najveću SS-IR pokazao je centralno amigdaloidno jedro, u hipotalamusu je posebno obojeno periventrikularno jedro (Pe), ventralni deo paraventrikularnog jedra (PaV), medijalni deo paraventrikularnog jedra (PaMB), dorzalni deo paraventrikularnog jedra (PaDC), lateralni deo paraventrikularnog jedra (PaLM) i lateralna area hipotalamusa (LH). Na prelazu talamusa, koji nije imao SS-IR, zona incerta (ventralni - ZIV i dorzalni deo – ZID) bio je SS-IR. Cru je slabo obojen (**Mapa 2**).

Ventralni delovi mozga su SS-IR u amigdaloidnom kompleksu (medijalno amigdaloidno jedro, vazomedijalno i vazolateralno amigdaloidno je-



**Mapa 2.** Prikaz SS-IR area u mozgu pacova R42. Nivo reza i 5,86 mm/b-3,14 mm. Zelenom bojom obeleženi SS-IR. neuroni. Crvenom bojom obeleži SS-IR neuropili. Objašnjenje dato u štivu. (Mape su preuzete iz atlasa: George Paxinos, Charles Watson: The rat brain in stereotaxic coordinates, Academic press, 1997)

**Map 2.** Image of SS-IR area in the brain of rat R42. The level of slice is i 5,86 mm/ b – 3,14 mm. SS-IR neurons are marked in green color. The explanation is given in the text (The map has been taken over from atlas: George Paxinos, Charles Watson: The rat brain in stereotaxic coordinates, Academic press, 1997).

dro, zadnje bočno korikalno amigdaloidno jedro) Pir, DEn.

Kora je jasno SS-IR u laminama II/III i V/VI, sledećih struktura: RSG, RSA, M1, M2, S1, S2, AuD, primarna auditivna kora (Au), AuV, GI, DI, Ect, PRh, LEnt. DG, CA1, CA2, CA3 bili su obojeni, ali mnogo manje spram *c-Fos* IR. Na ovoj dubini je samo laminama V/VI postsubikuluma (Post) i subikuluma (S) bila SS-IR.

Na kaudalnijim preseccima mozga od 3,2 mm do 2,96 mm/od **b** – 5,8 mm do -6,04 mm, SS-IR neuroni se vide na preseccima koji pripadaju regionu srednjeg mozga: zonalni sloj gornjeg kolikulusa (Zo), površinski sloj sive mase gornjeg kolikulusa (SuG), sloj optičkog nerva u gornjem kolikulusu (Op), središnji sloj sive mase gornjeg kolikulusa (InG), lateralna periakveduktalna siva masa (LPAG), zadnje intralaminarno talamičko jedro (PIL), peripedunkularno jedro (PP), *nc. nervi optici* (OT), dorzalno terminalno jedro pomoćnog optičkog traktusa (DT).

Na ovoj dubini su nađeni retki SS-IR neuroni u kompaktnom delu ventralne supstancije nigre (SNCD) i njenom lateralnom delu (SNL), u mozgu pacova T17.

Na kraju analize mapa SS-IR neurona, zaključujemo da je intenzitet SS-IR značajno veći u T-grupi.

## Diskusija

Somatostatin je široko rasprostranjeni peptid i u našem radu je nađen u mnogim strukturama ishemijskog zahvaćenog mozga. Najpre ističemo da je obojenost prisutna u T-grupi pacova, i to u: granularnoj kori, motornoj i senzitivnoj kori i površnim laminama, DG, S1, S2, VEn, DEn i piriformnoj kori. Ova reaktivnost bila je prisutna u I, II, i VI lamini kore. Amigdaloidno telo, posebno kapsularni deo, a u hipotalamusu paraventricularno i periventricularno jedro su bili veoma SS-IR, što se slaže sa nalazima Swaaba [1]. Nalaze s kojima smo mogli da uporedimo naše rezultate sa rezultatima eksperimenata na ishemijskom zahvaćenom mozgu, u nama dostupnoj novijoj literaturi, nismo našli, iako je iz ranije literature poznato da SS ima najviše u V/VI lamini kore, nekim jedrima hipotalamusa i amigdaloidnom telu intaktnog mozga [4].

Budući da je poznato da SS biva povišen u inflamatornim i razarajućim procesima na mozgu (meningitis, kompresije nervnih korenova, tumori), toksičnim encefalopatijama, manijakalnim poremećajima, naš zaključak je da se ovaj peptid održava u stanjima smanjenog dotoka kiseonika i hranljivih materija, što može imati veze sa ishemijskim atakom, a možda i sa stvaranjem protoonkogena, nalik rezultatima rada Wu Y. [27], koji pominje povezanost u modulaciji stvaranja NPY i c-Fos proteina.

Iako je u nekim radovima pokazano da se smanjuje iRNK SS u neuronima hipokampa 2–4 dana od načinjene ishemijske, smatramo da takav nalaz nije u koliziji s našim rezultatima, jer nisu svi delovi mozga jednako osetljivi na ishemiju, i da za značajnije iscrpljivanje ovog proteina mora biti načinjena ishemija dužeg trajanja [28].

Što se tiče histološkog tipa ćelija, naši nalazi potvrđuju nalaze Mizukave i Hendrya o obliku neurona, njihovoj laminarnoj organizaciji u kori mozga, budući da smo ih našli u laminama II/III i V/VI [23,24]. Male ćelije, obojene samo u perikarionu, bipolarne i multipolarne, s određenim smerom vlakana opisuje Yamasita [28], s čijim nalazima se naš nalaz u potpunosti slaže.

Johansen i Sorensen, potvrđuju da je oblik SS-IR ćelija multiforman i u hipokampu [20,29].

U ovom eksperimentu je ispitivano ponašanje i protoonkogena c-Fos proteina [30], kao i neuropeptida Y [31,32]. Pritom, nalaz pozitivne reakcije kod sva tri proteina je pozitivniji u mozgovima koji su „navikavani“ na ishemiju, što potvrđuje da priroda pokušava da održi u životu jedinku tvoreći neuroprotektivne peptide u, za život važnim, delovima mozga.

## Zaključak

Naše ispitivanje je dopunilo dosadašnja saznanja u vezi sa ponašanjem somatostatina pri atacima ishemijske u mozgu pacova, kako na nivou femikvantifikacije imunoreaktivnosti i mapiranja struktura koje su reagovale, tako i na nivou histološkog određivanja tipa ćelija u kojima je ovaj peptid nađen.

## Literatura

1. Swaab DF. Chapter II Neurobiology and neuropathology of the human hypothalamus. In: Handbook of chemical neuroanatomy. Amsterdam: Elsevier; 1997. p. 39-137.
2. Meade CA, Figueredo-Cardenas G, Fusco F, Nowak TS Jr, Pulsinelli WA, Reiner A. Transient global ischemia in rats yields striatal projection neuron and interneuron loss resembling that in Huntington's disease. *Exp Neurol* 2000;166:307-23.
3. Nieuwenhuys R. Chemoarchitecture of the brain. Berlin: Springer-Verlag; 1985. p. 52-82.
4. Mršulja B, Kostić V. Neurohemija u neurološkim bolestima. Beograd: Medicinska knjiga; 1994. str. 48-82.
5. Paunović V, Babinski T. Biološka psihijatrija I: molekularna osnova mentalnih poremećaja. Beograd: Medicinski fakultet; 1995. str. 335-58.
6. Arif A, Ahmed MM, Kumabe Y, Hoshino H, Chikuma T, Kato T. Chlozapine but not haloperidol suppresses the changes in levels of neuropeptides in MK-801-treated rat brain regions. *Neurochem Int* 2006;49(3):304-14.
7. Chun JJ, Shatz CJ. The earliest-generated neurons of the cat cerebral cortex: characterization by MAP2 and neurotransmitter immunohistochemistry during fetal life. *J Neurosci* 1989;5:1648-67.
8. Horgan J, Miguel-Hidalgo JJ, Thrasher M, Bissette G. Longitudinal brain corticotropin releasing factor and somato-



statin in a transgenic mouse (TG2576) model of Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis* 2007;12(2):115-27.

9. van de Nes JA, Konermann S, Nafe R, Swaab. Beta-protein/A4 deposits are not associated with hyperphosphorylated tau in somatostatin neurons in the hypothalamus of Alzheimer's disease patients. *Acta Neuropathol* 2006;111(2):126-38.

10. Tallent M. Somatostatin in the dentate gyrus. *Prog Brain Res* 2007;163:265-84.

11. Freedman R, Adams CE, Leonard S. The alpha 7-nicotinic acetylcholine receptor and the pathology of hippocampal interneurons in schizophrenia. *J Chem Neuroanat* 2000;20(3-4):299-300.

12. Morris HM, Hashimoto T, Lewis DA. Alterations in somatostatin mRNA expression in the dorsolateral prefrontal cortex of subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Cereb Cortex* 2008. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18203698?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18203698?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum)

13. Giampa C, DeMarch Z, D'Angelo V, Morello M, Martorana A, Sancesario G, et al. Striatal modulation of cAMP-response-element-binding protein (CREB) after excitotoxic lesions: implications with neuronal vulnerability in Huntington's disease. *Eur J Neurosci* 2006;23(1):11-20.

14. Rauca C, Schafer K, Holtt V. Effects of somatostatin, octreotide and cortistatin on ischemic neuronal damage following permanent middle cerebral artery occlusion in the rat. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1999;360:633-8.

15. Mastrodimou N, Kiagiadaki F, Thermos K. The role of nitric oxide and cGMP in somatostatin's protection against retinal ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(1):342-9.

16. Chen P, Hu B, Tan Q, Liu L, Li D, Jiang C, Wu H, Li J, Tang C. Role of neurocrine somatostatin on sphincter of Oddi contractility and intestinal ischemia reperfusion-induced acute pancreatitis in macaques. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:935-40.

17. Yu HY, Wang JC, Tang C. Role of mesenteric lymph pathway in the effects of exogenous somatostatin against early intestinal injury after ischemia: reperfusion in rats. *Neuropeptides* 2013;47(4):237-43.

18. Xu LT, Wu YY, Fan H, Tan QH, Hu B, Wang CH, et al. Association between somatostatin levels and life of polymorphonuclear neutrophils in macaques following intestinal ischemia-reperfusion. *Sci Res Essays* 2011;6(10):2187-94.

19. Lauer S, Daudel F, Traber DL, Nofer JR, Ertmer C, Morelli A, et al. Somatostatin infusion increases intestinal ischemia and does not improve vasoconstrictor response to norepinephrine in ovine endotoxemia. *Shock*. 2008;30(5):603-9.

Rad je primljen 20. IX 2013.

Recenziran 17. X 2013.

Prihvaćen za štampu 25. X 2013.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:11-12:476-482.

20. Freund TF, Buzsaki G, Leon A, Somogy P. Hippocampal cell death following ischemia: effects of brain temperature and anesthesia. *Exp Neurol* 1990;108(3):251-60.

21. Arabadzisz D, Freund F. Changes in excitatory and inhibitory circuits of the rat hippocampus 12-14 months after complete forebrain ischemia. *Neuroscience* 1999;92(1):27-45.

22. Johansen FF, O'Hare MM. Loss of somatal neuropeptide Y immunoreactivity in the rat hippocampus following transient cerebral ischemia. *J Neurosurg Anesthesiol* 1989;1(4):339-45.

23. Mizukawa K, McGeer PL, Vincent SR, McGeer EG. The distribution of somatostatin-immunoreactive neurons and fibers in the rat cerebral cortex: light and electron microscopic studies. *Brain Res* 1987;426(1):28-36.

24. Hendry SHC, Jones EG, Emson PC. Morphology, distribution, and synaptic relations of somatostatin and neuropeptide Y-immunoreactive neurons in rat and monkey neocortex. *J Neurosci* 1984;4(10):2497-517.

25. Sorensen KV. Somatostatin: localization and distribution in the cortex and the subcortical white matter of human brain. *Neuroscience* 1982;7(5):1227-32.

27. Wu Y, Zhang D, Lou D, Fan Y, Aronow B, Xu M, et al. C-Fos regulates neuropeptide Y expression in mouse dentate gyrus. *Neurosci Lett* 2004;363(1):6-10.

26. Pulsinelli Wa, Brierley JB. A new model of bilateral hemispheric ischemia in the unanesthetized. *Stroke* 1979; 10: 267-72.

28. Yamashita A, Hayashi M, Shimitsu K, Oshima K. Ontogeny of somatostatin in cerebral cortex of macaque monkey an immunohistochemical study. *Dev Brain Res* 1989;45:103-11.

29. Johansen FF, Sorensen T, Tonder N, Zimmer J, Diemer NH. Ultrastructure of neurons containing somatostatin in the dentate hilus of the rat hippocampus after cerebral ischemia, and a note on their commissural connection. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1992;18 (2):145-57.

30. Puškaš L, Puškaš N, Babović SS, Velicki L, Ivanov D, Mijatov-Ukropina Lj. Ekspresija c-fos proteina u parijetalnoj kori i olfaktivnom tuberkulumu pri hipoksiji mozga pacova. *Med Pregl* 2007;60(3-4):128-33.

31. Babović SS. Regionalna ekspresija c-Fos proteina, somatostatina i neuropeptida Y pri atacima ishemije u mozgu pacova (doktorska disertacija). Novi Sad: Medicinski fakultet u Novom Sadu; 2008.

32. Babović SS, Srdić-Galić B, Soldatović-Stajić B, Cvjetković-Bošnjak M, Krstonošić B, Siladi-Mladenović Đ. Ekspresija neuropeptida Y pri ishemiji mozga pacova. *Med Pregl* 2013;66(9-10):361-7.

Univerzitet u Novom Sadu, Fakultet sporta i fizičkog vaspitanja, Novi Sad<sup>1</sup>  
 Medicinski fakultet, Novi Sad  
 Klinički centar Vojvodine, Novi Sad  
 Klinika za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju<sup>2</sup>

Originalni naučni rad  
*Original study*  
 UDK 616-001:796.42.071.2  
 DOI: 10.2298/MPNS1312483S

## POVREDE VRHUNSKIH ATLETIČARA U OLIMPIJSKOM PERIODU 2008–2012. GODINE

*INJURIES IN ELITE ATHLETES IN THE OLYMPIC PERIOD FROM 2008 TO 2012*

Anita ŠOLAJA<sup>1</sup>, Milan ŠOLAJA<sup>1</sup> i Miroslav MILANKOV<sup>2</sup>

### Sažetak

**Uvod.** Istraživanja koja se odnose na povrede vrhunskih atletičara veoma su zahtevna u odnosu na istraživanja povreda u kolektivnim sportovima i zato postoji mnogo manje izvora i podataka o povredama u atletici nego u drugim sportovima. **Materijal i metode.** Istraživanje je realizovano na 78 (44 muškarca i 34 žene) članova juniorske i seniorske nacionalne atletske selekcije, uzrasta 15–32 godine, tokom zvaničnih priprema nacionalne atletske reprezentacije u Baru (Crna Gora) putem anonimnog upitnika. Od tog broja, kod 59 atletičara zabeležena je incidencija povređivanja, dok 19 atletičara nije bilo povređivano tokom četvorogodišnjeg ciklusa. **Rezultati.** Od ukupnog broja povreda, najviše povređivani deo tela su donji ekstremiteti – 90,8% (n = 158) i to natkolenica 56,9% (n = 99) gde je zabeleženo najviše povreda mišića zadnje lože buta u 61 slučaju (35,05% od ukupnog broja povreda). Najčešći tip povrede bilo je istegnuće (n = 74; 42,5%), zatim parcijalna ruptura (n = 30; 16,3%) i distorzija (n = 25; 14,4%). Najčešća dijagnoza bila je istegnuće mišića zadnje lože buta (n = 37; 21,3%). **Diskusija i zaključak.** Često neadekvatne trenajne procedure u vezi sa obimom i intenzitetom treninga, bez primenjene prevencije od povreda, dovode do povreda atletičara. Potrebno je permanentno edukovati, posebno trenere, a efekti treba da se ogledaju u uključivanju novih saznanja i naučnih dostignuća u oblasti biomehanike, trenajne tehnologije, preventivne i kurativne iz oblasti sportske medicine. Treba i ostvariti adekvatnu i konstantnu saradnju sportskih lekara i atletskih klubova.

**Ključne reči:** Atletske povrede; Atletičari; Sportska medicina; Godišnjice i specijalni događaji; Vežbanje; Butina + povrede; Trening; Faktori rizika

### Uvod

Treniranje i takmičenje u atletske, trkačkim disciplinama, obuhvata duge periode repetitivnog stresa na mišićno-skeletni sistem, u momentu udara stopala o podlogu, sa delovanjem sila po nekoliko puta većim od težine tela. Kao rezultat toga većina povreda trkača dolazi od preterane upotrebe tog sistema. Bacačke i skakačke discipline, sa druge strane, uključuju stvaranje maksimalne sile u kratkom vre-

### Summary

**Introduction.** Research related to injuries of elite athletes is very demanding in comparison to research on injuries in team sports, and therefore, there are a lot fewer resources and data on injuries in track and field sports than in other sports. **Material and Methods.** The research included 78 athletes who were the members of junior and senior national track and field team of Serbia (34 women and 44 men), aged 15 to 32 years. The research was conducted in the official training camp for the national selection in Bar (Montenegro) by using a non-standardized survey research technique, an anonymous questionnaire. Out of the total number, 59 athletes reported incidence of injury and 19 athletes were without injury over the four-year cycle. **Results.** The majority of injuries were reported on the lower extremities, i.e. in 90.8% (n=158), the upper leg and the hamstring muscle having been injured in 99 cases (56.9%) and 61 cases (35.05%), respectively. The most common type of injuries were strains (n=74; 42.5%), followed by partial ruptures (n=30, 16.3%) and distortion (n=25; 14.4%). The most frequent diagnosis was hamstring strain (n=37; 21.3%). **Discussion and Conclusion.** Inadequate procedures related to the extent and intensity of training, without prevention of injury, often lead to injuries in athletes. It is necessary to carry out continuous educational training, especially for coaches, whose effects should be reflected in the introduction of new knowledge and scientific achievements in the field of biomechanics, training technology, prevention and cure in the field of sports medicine. It is also very important to achieve adequate and constant cooperation between sports physicians and athletic clubs.

**Key words:** Athletic Injuries; Athletes; Sports Medicine; Anniversaries and Special Events; Exercise; Thigh + injuries; Athletic Performance; Risk Factors

menkom periodu i mnoge povrede u ovim disciplinama su rezultat visokog stresa zbog maksimalnih mišićnih kontrakcija [1]. Atletičari spadaju u visokorizičnu grupu sklonu mišićno-skeletnim povredama [2]. Povrede u atletici mogu biti različitog stepena oštećenja i zahtevati različito vremensko odsustvovanje sa treninga i takmičenja i one su uglavnom izazvane unutrašnjim faktorima. Incidencija povređivanja tokom međunarodnih atletske takmičenja je visoka i iznosi 10–14% od ukupnog broja atletičara

na svetskim prvenstvima [3]. Zbog velikog broja učesnika i drugačije organizacije rada klubova i saveza, adekvatna istraživanja iz ove oblasti u atletici, u odnosu na kolektivne sportove, veoma su zahtevna. Zato postoji mnogo manje izvora i podataka o povredama u atletici nego u drugim sportovima. Međutim, na velikim takmičenjima kao što su svetska prvenstva i olimpijada, poslednjih nekoliko godina, pomoću specifičnih sistema i baza podataka, vrši se praćenje učestalosti i vrste povreda kod vrhunskih atletičara, kao i faktora rizika [4]. Cilj rada jeste da se prikaže specifičnost i učestalost povreda vrhunskih atletičara Republike Srbije (uzrasta 15–32 godine) u toku četvorogodišnjeg olimpijskog ciklusa, 2008–2012. godine.

### Materijal i metode

Istraživanje je retrospektivnog dizajna, realizovano na 44 muškarca i 34 žene. Svi ispitanici su članovi juniorske i seniorske nacionalne atletske selekcije. Uzrast ispitanika je 15–32 godine. Kod 59 atletičara zabeležene su povrede, dok 19 atletičara nije bilo povređivano tokom četvorogodišnjeg ciklusa. Istraživanje je obavljeno tokom zvaničnih priprema atletske reprezentacije Srbije u Baru (Crna Gora), u periodu 7–22. aprila 2012. godine. Istraživanjem nije obuhvaćen mali broj reprezentativaca koji nisu prisustvovali pripremama, zbog bolesti ili nekog drugog razloga.

U radu je korišćen anonimni upitnik, koji su atletičari samostalno popunjavali ili uz pomoć trenera. Putem upitnika su između ostalog dobijene informacije o atletskej disciplini kojom se bave, o trenaznom opterećenju u pripremnom i takmičarskom ciklusu, o broju i dijagnozi svake povrede pojedinačno, kao i godini kada se svaka povreda dogodila. Upitnik je obuhvatio vremenski period od protekle četiri godine, 2008–2012. godine.

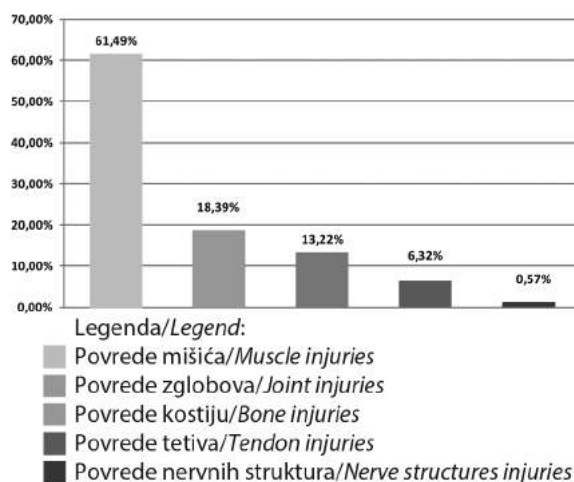
Podaci su obrađeni u statističkom paketu SPSS 20.0. Metoda obrade podataka obuhvatila je rangiranje podataka putem distribucije jednostavnih frekvencija i procentualni (%) udeo od ukupnog broja. Dobijeni podaci prikazani su tabelarno i grafički.

### Rezultati

U toku četvorogodišnjeg ciklusa, 2008–2012. godine, kod 59 vrhunskih atletičara reprezentacije Srbije, zabeležene su 174 povrede. Najveća incidencija povređivanja zabeležena je 2011. godine ( $n = 62$ ; 35,63%), kod 44 atletičara.

Od ukupnog broja povreda, najviše su bili povređeni mišići ( $n = 107$ ; 61,49%), zatim zglobovi ( $n = 32$ ; 18,39%), kosti ( $n = 23$ ; 13,22%) i tetive ( $n = 11$ ; 6,32%), a bio je jedan slučaj upale nervnih struktura (0,57%) (**Grafikon 1**).

Deo tela sa najviše povreda su donji ekstremiteti i to 90,8% ( $n = 158$ ). Najčešće je povređivana natkolenica ( $n = 99$ , 56,9%), gde je zabeleženo najviše povreda mišića zadnje lože buta u 61 slučaj



**Grafikon 1.** Prikaz učestalosti povreda sa anatomskog aspekta

**Graph 1.** Anatomical aspect of injuries' frequency

(35,05% od ukupnog broja povreda). Tom prilikom je dijagnostikovano najviše istegnuća ( $n = 37$ ; 21,26%), zatim parcijalnih ruptura ( $n = 13$ ; 7,47%) i ruptura ( $n = 11$ ; 6,32%) mišića zadnje lože buta. Povreda ove regije bila je najučestalija 2011. godine ( $n = 20$ ; 11,49%).

Najmanje je registrovano povreda trupa ( $n = 10$ ; 5,75%) i povreda gornjih ekstremiteta ( $n = 9$ ; 5,17%), gde je istegnuće mišića podlaktice – „kopljaški lakat“, distorzija zgloba ručja i jedna fraktura podlaktice zabeležena u bacačkim disciplinama. Učestalost i vrsta svih povreda prikazane su u **Tabeli 1**.

U više od polovine slučajeva ( $n = 115$ ) prijavljeno je odsustvo sa treninga do 4 nedelje, a u 34 slučaja zabeleženo je odsustvo do 60 dana. Odsustvo od 60 do 75 dana zabeleženo je u 11 slučajeva, odsustvo od 75 do 90 dana bilo je prilikom 8 povreda, a odsustvo više od 90 dana prijavljeno je 6 puta.

### Diskusija i zaključak

Kako je učestalost povređivanja na međunarodnim atletskej takmičenjima visoka [3], praćenje učestalosti i vrsta povreda, kao i faktora rizika njihovog nastanka veoma je važno kako bi se definisala pravilna preventivna strategija. U mnogim studijama [2,3,5–7] nalazimo da su povrede u atletici najčešće izazvane sindromom penaprezanja i preopterećenja, koje nastaju kao rezultat uzastopnih mikrotrauma, u određenom vremenskom kontinuumu. U početnoj fazi tog kontinuumu, smanjenje opterećenja može dovesti do regeneracije oštećenog tkiva na prethodni strukturalni i funkcionalni nivo, međutim, u kasnijim degenerativnim fazama, povrede ovog tipa postaju hronične, sa malom mogućnošću regeneracije tkiva [8]. Sportista sa hroničnim povredama nema sposobnost ostvarivanja progresije rezultata i često je to razlog trajnog napuštanja aktivnog bavljenja sportom.

**Tabela 1.** Vrsta, broj i procentualna učestalost povreda za četiri godine  
**Table 1.** Type, number and frequency (%) of injuries during the Olympic cycle

		Broj povreda(%) Number of injuries (%)	Ukupan broj (%) Total (%)
Trup/Trunk	Istegnuće trbušnih mišića <i>Abdominal muscle strain</i>	2 (1,15%)	10 (5,75%)
	Parcijalna ruptura trbušnih mišića <i>Partial rupture of abdominal muscles</i>	1 (0,57%)	
	Istegnuće mišića leđa/ <i>Back muscle strain</i>	2 (1,15%)	
	Povreda sakro-ilijačnog zgloba <i>Sacro iliac joint injury</i>	1 (0,57%)	
	Diskus hernija/ <i>Discus hernia</i>	2 (1,15%)	
	Lumboishialgija/ <i>Lumboischialgia</i>	2 (1,15%)	
Gornji Ekstremiteti <i>Upper Extremities</i>	Istegnuće mišića podlaktica <i>Forearm muscle strain</i>	4 (2,30%)	9 (5,17%)
	Kopljaski lakat/ <i>Javelin elbow</i>	1 (0,57%)	
	Distorzija zgloba ručja/ <i>Wrist distortion</i>	1 (0,57%)	
	Fraktura kostiju ručja/ <i>Hand bone fracture</i>	1 (0,57%)	
	Fraktura podlaktice/ <i>Forearm fracture</i>	2 (1,15%)	
Donji ekstremiteti/ <i>Lower extremities</i>			
Pregibači zgloba kuka <i>Hip flexors</i>	Istegnuće/ <i>Strain</i>	5 (2,87%)	155 (89,08%)
Prednja loža buta <i>Quadriceps muscles</i>	Istegnuće/ <i>Strain</i>	19 (10,91%)	
	Ruptura/ <i>Rupture</i>	3 (1,72%)	
Zadnja loža buta <i>Hamstring muscles</i>	Istegnuće/ <i>Strain</i>	37 (21,26%)	
	Parcijalna ruptura/ <i>Partial rupture</i>	13 (7,47%)	
Unutrašnja loža <i>Adductor muscles of the hip</i>	Ruptura/ <i>Rupture</i>	11 (6,32%)	
	Parcijalna ruptura/ <i>Partial rupture</i>	8 (4,60%)	
Koleno/ <i>Knee</i>	Meniskus/ <i>Meniscus</i>	6 (3,45%)	
	Skakačko koleno/ <i>Jumpers knee</i>	1 (0,57%)	
Potkolenica <i>Lower leg</i>	Upala pokosnice/ <i>Medial tibial stress syndrome</i>	4 (2,30%)	
	Naprskuće golenjače/ <i>Tibial fissure</i>	2 (1,15%)	
Ahilova tetiva <i>Achilles tendon</i>	Istegnuće/ <i>Strain</i>	4 (2,30%)	
	Ruptura/ <i>Rupture</i>	2 (1,15%)	
	Upala/ <i>Inflammation</i>	1 (0,57%)	
Skočni zglob/ <i>Ankle</i>	Distorzija/ <i>Ankle distortion</i>	24 (13,79%)	
Stopalo/ <i>Foot</i>	Upala ovojnice tetive/ <i>Plantar fasciitis</i>	3 (1,72%)	
	Stres fraktura stopala/ <i>Foot stress fracture</i>	12 (6,90%)	

Istraživanjem je bilo obuhvaćeno više atletičara muškog pola ( $n = 44$ ; 56,41%) nego ženskog ( $n = 34$ ; 43,59%). Genotip ima veliki uticaj na morfologiju, brzinu, eksplozivnu snagu, koordinaciju i kognitivne sposobnosti, odnosno sposobnosti koje su od presudnog značaja u atletici [9]. Stoga je u upitniku bilo formulirano pitanje *Ko se u porodici bavio ovim sportom?*. Kod najvećeg broja atletičara ( $n = 40$ ; 51,28%) niko u porodici se nije bavio ovim sportom. Autori ove studije u stručnoj literaturi nisu našli izvore čiji je glavni fokus na bavljenju atletikom u porodici (**Tabela 2**). U studiji je učestvovalo 37 (47,4%) atletičara internacionalnog i 41 (52,6%) nacionalnog nivoa takmičenja, od kojih je

jedna atletičarka osvojila bronзанu medalju na Svetskom prvenstvu u atletici, u Moskvi 2013. godine (Ivana Španović, skok udalj) (**Slika 1**) i jedan atletičar koji je osvojio bronзанu medalju na dvoranskom prvenstvu evrope u atletici, u Geteborgu 2013. godine (Mihail Dudaš, sedmoboj). Incidencija povređivanja je veća kod starijih nego kod mlađih atletičara [3,5]. Kako na broj povreda nesumljivo utiče i dužina sportskog staža, upitnik je obuhvatio i ovu informaciju. U odnosu na ukupan broj ispitanika, najmanje je bilo atletičara sa najdužim stažom 9–22 godine ( $n = 23$ ; 29,49%) a najviše sa stažom do 5 godina ( $n = 29$ ; 37,18%) (**Tabela 2**).



**Tabela 2.** Broj povređenih atletičara po navedenim parametrima  
**Table 2.** Number of injured athletes by given parameters

	Broj atletičara/Number of athletes	
Pol/Sex	Muški/Men	44
	Ženski/Women	34
Bavljenje atletikom u porodici Track and field in family	Niko/Nobody	40
	Otac/Father	20
	Majka/Mother	8
	Brat/Sestra/Brother/Sister	6
	Deda/Grandfather	2
	Baba/Grandmother	2
	Nivo/Level	Internacionalni/International
	Nacionalni/National	41
Staž/Internship	Do 5 god./Up to 5 years	29
	6–8 god./6-8 years	26
	9–22 god./9–22 years	23
Atletske discipline/Track and field event	Kratke pruge/Sprint	38
	Skokovi/Jumping	14
	Višeboji/Combined	7
	Srednje i duge pruge/Middle and long distance	10
	Bacanja/Throwing	9
Broj trenažnih sati u pripremnom periodu Number of training hours in preparation period	Do 3 sata/Up to 3 hours	51
	4 i više sati/4 or more hours	27

U sastav atletske reprezentacije ulaze sprinteri na 100 m sa preponama i bez prepona, 110 m sa preponama, 200 m, 400 m sa preponama i bez prepona i po minimum četiri atletičara u štafetama 4 x 100 m i 4 x 400 m, i u juniorskoj i u seniorskoj konkurenciji. Najveći broj članova nacionalnog tima, zbog velikog broja sprinterskih disciplina se upravo bavi kratkim prugama (n = 38; 48,72%), dok je

najmanje bilo reprezentativaca koji se bave višebojima (n = 7; 8,97%) (Tabela 2).

Da bi se ciljevi, neophodni za vrhunski rezultat realizovali, i u skupu njih uspješno ostvarila prevencija od povreda, neminovno je trenirati više od 3 sata dnevno u pripremnom periodu da bi se postigli vrhunski rezultati [9]. Međutim, broj trenažnih sati i dana i njihova primena u pripremnom i takmi-

**Tabela 3.** Broj povređenih atletičara po navedenim parametrima  
**Table 3.** Number of injured athletes by given parameters

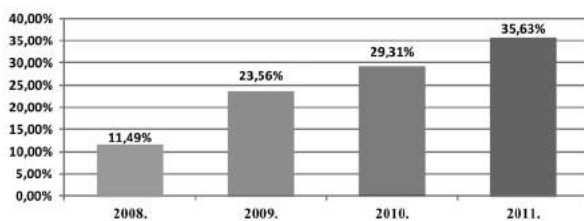
	Broj atletičara/Number of athletes	
Broj trenažnih sati u takmičarskom periodu Number of training hours in the competitive period	Do 2 sata/Up to 2 hours	64
	3-4 sata/3-4 hours	12
	5 i više sati/5 or more hours	2
Broj trenažnih dana u pripremnom periodu Number of training days in the preparation period	Do 5 dana/Up to 5 days	12
	6 dana/6 days	51
	7 dana/7 days	15
Broj trenažnih dana u takmičarskom periodu Number of training days in the competitive period	Do 5 dana/Up to 5 days	5
	5-6 dana/5-6 days	71
	7 dana/7 days	2
Povrede u olimpijskom ciklusu Injuries in olympic cycle	2008.	8
	2009.	24
	2010.	32
	2011.	44
Period/Period	Pripremni/Preparation	46
	Takmičarski/Competitive	37



**Slika 1.** Ivana Španović, skok udalj, Samsung dijamantska liga, Šangaj, Kina, 2012. (preuzeto sa: www.zimbio.com)

**Fig. 1.** Ivana Spanovic, long jump, Samsung Diamond League, Shanghai, China, 2012. (taken over from: www.zimbio.com)

čarskom periodu, takođe predstavlja faktor rizika povređivanja [5,10]. Članovi atletske reprezentacije, u najvećem broju ( $n = 51$ ; 65,38%) treniraju do 3 sata dnevno dok manji broj atletičara ( $n = 27$ ; 34,61%) trenira u pripremnom periodu 4 i više sati dnevno (**Tabela 2**). Dinamika opterećenja u takmičarskom periodu odvija se tako da se obim opterećenja na treninzima smanjuje, zatim stabilizuje, dok intenzitet opterećenja raste do maksimuma i isto tako stabilizuje. Stoga, najveći broj reprezentativaca ( $n = 64$ ; 82,05%) upravo trenira do 2 sata dnevno u takmičarskom periodu (**Tabela 3**). U atletici je optimalan obim u trenažnom periodu od 6 dana nedeljno, te većina takmičara ( $n = 51$ ; 65,38%) i trenira toliko (**Tabela 3**). Kada je velika učestalost takmičenja, potrebno je smanjiti obim trenažnog procesa, kako bi se sportista oporavio i za što kraće vreme doveo u stanje superkompenzacije, a sve radi postizanja što optimalnijeg efek-



**Grafikon 2.** Prikaz zastupljenosti povreda tokom četiri godine

**Graph 2.** Frequency of injuries during the Olympic cycle

ta treninga. Najveći broj atletičara ( $n = 71$ ; 91,02%) trenira u ovom periodu, sa smanjenim obimom, tj. 5 do 6 dana nedeljno (**Tabela 3**).

Najmanje atletičara ( $n = 8$ ; 10,26%) bilo je povređeno 2008. godine dok je u poslednjoj godini olimpijskog perioda, registrovano čak 44 (56,41%) povređena atletičara. U **Tabeli 3**, uviđa se progresija broja povređenih atletičara svake godine olimpijskog ciklusa. Adekvatno broju povređenih atletičara, zabeležen je i rast broja povreda svake godine olimpijskog ciklusa (**Grafikon 2**).

Više je bilo povređenih reprezentativaca tokom pripremnog ( $n = 46$ ; 58,97%) nego tokom takmičarskog ( $n = 37$ ; 47,44%) perioda.

Tri regije najviše pogođene povredama su mišići zadnje lože buta, skočni zglob i mišići prednje lože buta. Najmanje je registrovano povreda gornjih ekstremiteta i trupa.

Povreda mišića zadnje lože buta bila je najviše zastupljena od svih povreda. Povrede mišića zadnje lože buta su česte u sportovima koji uključuju sprint, ubrzanje, usporavanje, skokove i brze promene pravca kretanja i često dolazi do njihovog ponovnog povređivanja [10]. Brza promena kontrakcija mišića zadnje lože buta iz faze agonista u fazu antagonista, zajedno sa povećanjem sila u mišićima zadnje lože, mogu predstavljati kritičan momenat tokom trčanja u sprinterskim disciplinama. Biomehanička opterećenja prilikom trčanja su drugačija za svaki mišić zadnje lože, te je dvoglavi mišić buta (*m. biceps femoris*) najviše izložen sili istezanja [11]. Najčešći uzrok povređivanja mišića zadnje lože buta je sindrom prenaprežanja [3]. U analizi sa poslednjeg Svetskog prvenstva u atletici (Daegu, Koreja), 2011. godine, natkolenica je najčešće bila povređivana ( $n = 67$ ; 26,9%) sa povredama mišića zadnje lože buta u 58 slučajeva (23,3% u odnosu na ukupan broj povreda). Tom prilikom najčešća dijagnoza bila je istegnuće mišića zadnje lože ( $n = 39$ ; 15,7%) [3]. Prema grčkim autorima, kod atletičara najčešće povređivani mišić je dvoglavi mišić zadnje lože buta (*m. biceps femoris*) [12]. U istraživanju povreda vrhunskih atletičara Malliaropoulos i saradnici nalaze da istegnuće mišića zadnje lože buta često dovodi do ponovnog povređivanja iste regije, naročito kod I i II stepena istegnuća mišića zadnje lože [13]. Bennell i Crossley [2] navode da je posle stres-fraktura (21%) najčešća povreda kod atletičara povreda mišića zadnje lože buta (14%). Rezultati našeg istraživanja su u skladu sa literaturom [3,11–16], gde takođe nalazimo da mišići zadnje lože buta spadaju u najčešće povrede kod atletičara, naročito prilikom sprinta, u fazi zamaha.

Registrovane su 24 povrede uganuća skočnog zgloba (13,79%), koje su druge po zastupljenosti u odnosu na ukupan broj povreda (**Tabela 1**). Tokom sportskih aktivnosti nivo stresu u skočnom zglobu je relativno visok zbog dejstva ogromnih sila koje deluju na kosti, zglobove i ligamente ove strukture, pa se 25% svih odsustvovanja sa terena kod

atletičara pripisuje povredama skočnog zgloba. Sila generisana tokom pokreta, u kombinaciji sa rezidualnom nestabilnosti, dovodi do toga da ponovljena uganuća zgloba nastaju u preko 70% slučajeva [17]. Povrede spoljašnjeg ligamentarnog kompleksa skočnog zgloba se dešavaju prilikom trčanja po neravnoj podlozi ili prilikom doskoka kada se izvede odraz iz nestabilne pozicije tela, odnosno stopala. Celokupna sila kretanja tela prenosi se na prednji skočno-lišnjačni ligament (*lig. talofibularis anterior*) i tada dolazi do istegnuća, parcijalne rupture ili potpunog njegovog kidanja. Od 70 sportova koji su bili predmet istraživanja, atletika spada među 24 sporta, gde je skočni zglob najčešće povređivana regija tela [18]. Kod sportista koji imaju česte skokove kao skok uvis i udalj, opažena je povećana incidencija ove povrede. Rezultati ukazuju da su najčešće povrede skočnog zgloba, uganuća srednjeg stepena spoljašnjeg ligamentarnog aparata. Ove povrede su češće kod profesionalnih sportista u odnosu na sportiste amatere [19]. U atletici je povreda ove vrste veoma česta, tako da je tokom Svetskog prvenstva u Daegu, (Koreja, 2011. godine), registrovano 6% povreda skočnog zgloba u odnosu na ukupan broj povreda. Ovaj tip povrede bio je treći po zastupljenosti, odmah nakon povreda mišića zadnje lože i potkolenice [3]. Na Olimpijadi u Pekingu, 2008. godine, prilikom analize povreda u svim sportovima, najčešća dijagnoza upravo je bila istegnuće ligamenata u skočnom zglobu [20].

Treća po zastupljenosti, u četvorogodišnjem ciklusu, kod članova atletskog nacionalnog tima, bila je povreda mišića prednje lože buta ( $n = 22$ ; 12,63%). Maksimalna brzina trčanja zasniva se na motoričkim sposobnostima: frekvenciji pokreta i eksplozivnoj snazi mišića ekstenzora dojih ekstremiteta (gradijentu sile odraza) [21]. Kako ova mišićna regija aktivno učestvuje sa maksimalnim intenzitetom prilikom sprinta i skakanja, često dolazi do njenog povređivanja. Posledica povrede mišića prednje lože buta često je loša doziranost u trenažnom procesu i stalna prenapregnutost i opterećenost mišića [21]. Do bolova i otoka mišića ekstenzora prednje lože buta može dovesti i povreda karlice, koja se dešava tokom sportskih aktivnosti, kao što je avulzioni prelom prednje donje bedrene bodlje (*spina iliaca anterior inferior*). U tom slučaju, nakon operativnog tretmana i potpunog oporavka sportiste, izokinetičko testiranje mišića pokazalo je slabost ekstenzorne muskulature operisane noge [22]. Ponekad može da dođe i do rupture tetive četvoroglavog mišića buta (*m. quadriceps femoris*), koju uzrokuju u najvećem procentu degenerativne promene same tetive, a potencijalni faktori rizika koji doprinose ovim degenerativnim promenama mogu biti različiti, od dugotrajne imobilizacije, bolesti metabolizma, do skakačkog kolena i zloupotrebe steroida [23]. Na 11. svetskom prvenstvu u atletici (Osaka, Japan), 2007. godine registrovano je najviše povreda donjih ekstremiteta (80%), od kojih je najčešća dijagnoza istegnuće mišića prednje lože

buta (16%) [6]. Tokom Svetskog prvenstva u atletici u Berlinu 2009. godine, takođe se najviše povreda odnosilo upravo na mišiće prednje lože buta i to 37 (13,8%) [7]. Posle povreda skočnog zgloba, na Olimpijadi u Pekingu (2008. godine), u svim sportovima najčešća dijagnoza bila je parcijalna ruptura mišića prednje lože buta [20]. Na Olimpijadi u Londonu (2012. godine), od 38 istegnuća mišića, 24 se odnosilo na mišiće prednje lože buta, koje su se desile uglavnom u atletskim disciplinama [24].

Povrede donjih ekstremiteta karakteristične su za atletske discipline u kojima je primarno opterećenje, prilikom trenažnog i takmičarskog procesa, fokusirano na skeletno-mišićni sistem ovog dela lokomotornog aparata. Povrede mišića pregibača kuka, mišića unutrašnje lože buta, povrede kolena, potkolenice, Ahilove tetive i stopala (**Tabela 1**), spadaju u specifične povrede za atletiku, dominantne su i često se dešavaju na velikim međunarodnim takmičenjima [1–3, 5–8, 20, 24–27].

Kod povreda trupa i gornjih ekstremiteta zabeležena je najmanja incidencija povređivanja. Najveće opterećenje ovih delova lokomotornog aparata, prilikom sportskih aktivnosti je u krsno-lumbalnom delu kičme, mestu gde se trup vezuje za karlicu i donje ekstremitete. Dizanje tereta u treningu snage, bacanje sprave određene težine kao i torzija i kompresija kičme uzrokovane skokovima motkom, skakanjem, trčanjem preko prepona i sprintom mogu uzrokovati akutne ili hronične bolove u lumbalnom delu. Problemi bacača, skakača i sprintera kategorisani su kao problemi u vezi sa diskusom, povrede mišića leđa, kombinovane povrede, itd. [28]. U De Souza istraživanju [5] kod 174 elitna atletičara, povrede leđa su bile visoko rangirane i zastupljene sa 14,4% od ukupnog broja povreda. Prema studiji australijskih autora [2], povrede trupa, koje su uključivale povrede leđa, karlice i kuka, činile su 13% od ukupnog broja povreda i zauzimale su četvrto mesto iza povreda mišića prednje lože buta (21,5%), kolena (16,2%) i stopala (14,6%). U opsežnom istraživanju francuskih višebojaca, tokom četiri godine (1994–1998. godine), posle povreda donjih ekstremiteta (77%), najviše povreda se odnosilo na povrede leđa (9%) [25]. Čak i kod maratonaca, povrede leđa zauzimaju drugo mesto, obuhvatajući 6% od ukupnog broja povreda, iza povreda donjih ekstremiteta (90%) [26]. Na Svetskom prvenstvu u atletici, u Berlinu (Nemačka), 2009. godine, od 236 povreda, 13% se odnosilo na povrede trupa [7].

Povrede gornjih ekstremiteta obično se dešavaju u bacačkim disciplinama, ili usled padova, sudara ili neke druge nezgode. Prilikom bacanja, zglob ramena je višestruko opterećen, ne samo brzinom pokreta nego i težinom sprave. Rame bacača mora da bude dovoljno labavo, kako bi dozvolilo prekomernu spoljnu rotaciju, ali i dovoljno stabilno, da spreči simptomatsku subluksaciju glave ramenice, što zahteva izuzetnu ravnotežu između mobilnosti i funkcionalne stabilnosti [29]. Rizik od ponovnog iščašenja zgloba ramena, nakon prvog traumatskog iščašenja, veći je ukoliko se radi o mladoj



osobi. Učestalost ponovnog iščašenja je 50% kod sportista između 20 i 30 godina, a povećava se i do 80% kod mladih od 20 godina [30]. Prevencija nastanka ponovljenih iščašenja zgloba ramena ogleda se u korektnom tretmanu prve povrede čime se smanjuje mogućnost za nastanak ponovljenih iščašenja zgloba ramena. Otvoren, minimalno invazivni hirurški tretman prednje nestabilnosti zgloba ramena je pouzdan i daje dobre kliničke rezultate, naročito kod mladih sportista sa nestabilnošću u jednom pravcu, većim brojem iščašenja zgloba ramena i udruženim koštanim lezijama [31]. Fallon [26] navodi da od 64 povrede, 1,5% povreda se odnosilo na gornje ekstremitete i povrede grudnog koša. U australijskoj studiji [2], autori nisu našli nijednu povredu gornjih ekstremiteta, što bi se moglo objasniti činjenicom da njihova studija nije uključivala atletičare koji se bave bacanjima i skakače motkom. Konstantan je podatak u svim studijama da se najveći procenat povreda u atletici odnosi na povrede donjih ekstremiteta (64–87%). Iako ne postoji način da se potvrdi iz podataka prikazanih u ovim studijama [2,5], razumna je pretpostavka da se povrede gornjih ekstremiteta javljaju, u onom preostalom procentualnom odnosu (13–36%) koji je mnogo manji, pre svega kod atletičara koji se bave bacačkim disciplinama [27].

Prema trajanju sportske nesposobnosti posle povređivanja, većina povreda naših vrhunskih atletičara, može se svrstati među lakše povrede. Medved i saradnici [32] takođe nalaze da su sportske povrede najčešće lakše i to 80%, sa trajanjem nesposobnosti manjim od šest nedelja.

Upitnik u ovoj studiji nije obuhvatio pitanja o mogućim opekotinama i oderotinama koje su izazvali mehanički faktori tokom treninga i takmičenja.

Na prostoru Republike Srbije, koliko je autorima poznato, nisu vršena istraživanja učestalosti i vrste povređivanja vrhunskih atletičara. Zbog toga autori nisu mogli validno porediti svoje rezultate sa mogućim rezultatima iz prethodnih olimpijskih ciklusa.

Takođe, nisu se mogle porediti povrede u atletici sa nekim drugim sportovima. U budućim istraživanjima biće moguće izvršiti analizu poredjenja rezultata, vrste i učestalosti povreda, kako u atletici, tako i u ostalim sportovima, u kojima je visoka incidencija povređivanja.

Uzroci većine povreda u literaturi su opisani kao posledica sindroma prenaprezanja i preopterećenja. Često neadekvatne trenažne procedure u vezi sa obimom i intenzitetom treninga, bez primenjene prevencije od povreda, dovode do povreda atletičara. Potrebno je permanentno edukovati, posebno trenere, a efekti treba da se ogledaju u uključivanju novih saznanja i naučnih dostignuća u oblasti biomehanike, trenažne tehnologije, preventive i kurative iz oblasti sportske medicine, kao i ostvariti adekvatnu konstantnu saradnju sportskih lekara i atletskih klubova.

Praćenje povreda u individualnim sportovima kao što je atletika, pogotovo na velikim takmičenjima, danas su moguća uz adekvatnu saradnju tima lekara i informativnog sistema Lokalnog organizacionog komiteta – organizacionog tela takmičenja koje uključuje organizacionog delegata, tehničkog delegata, medicinskog delegata i delegata za doping kontrolu, zajedno sa svojim timovima. U budućim istraživanjima potrebno je uvrstiti i pratne medicinske službe, koje su sastavni deo organizacionog tima svakog velikog atletskog takmičenja, kako bi se podaci sveobuhvatnije kompletirali. S druge strane, sistematsko praćenje povreda u olimpijskim ciklusima kod vrhunskih atletičara, neminovno traži neprestanu komunikaciju između samih atletičara, trenera i medicinskog tima atletskog Saveza Srbije, koja je za sada na veoma niskom nivou.

U istraživanju nije učestvovao mali broj reprezentativaca koji, zbog bolesti ili drugih razloga, nije došao na zvanične pripreme atletske reprezentacije, što predstavlja ograničenje studije.

## Literatura

1. Tyflidis A, Kipreos G, Tripolitsioti A, Stergioulas A. Epidemiology of track & field injuries: a one year experience in athletic schools. *Biol Sport* 2012;29:291-5.
2. Bennell KL, Crossley K. Musculoskeletal injuries in track and field: incidence, distribution and risk factors. *Aust J Sci Med Sport* 1996;28(3):69-75.
3. Alonso JM, Edouard P, Fischetto G, Adams B, Depiesse F, Mountjoy M. Determination of future prevention strategies in elite track and field: analysis of Daegu 2011 IAAF Championships injuries and illnesses surveillance. *Br J Sports Med* 2012;46:505-14.
4. Jacobsson J, Timpka T, Ekberg J, Kowalski J, Nilsson S, Renström P. Design of a protocol for large-scale epidemiological studies in individual sports: the Swedish athletic injury study. *Br J Sports Med* 2010;44:1106-11.
5. D'Souza D. Track and field athletics injuries-a one-year survey. *Br J Sports Med* 1994;28(3):197-202.
6. Alonso JM, Junge A, Renström P, Engebretsen L, Mountjoy M, Dvorak J. Sports injuries surveillance during the 2007 IAAF World Athletics Championships. *Clin J Sport Med* 2009;19(1):26-32.
7. Alonso JM, Tscholl PM, Engebretsen L, Mountjoy M, Dvorak J, Junge A. Occurrence of injuries and illnesses during the 2009 IAAF World Athletics Championships. *Br J Sports Med* 2010;44(15):1100-5.
8. Jacobsson J, Timpka T, Kowalski J, Nilsson S, Ekberg J, Renström P. Prevalence of musculoskeletal injuries in Swedish elite track and field athletes. *Am J Sports Med* 2012;40(1):163-9.
9. Malacko J, Rado I. Tehnologija sporta i sportskog treninga. Sarajevo: Fakultet sporta i tjelesnog odgoja; 2004.
10. Freckleton G, Pizzari T. Risk factors for hamstring muscle strain injury in sport: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2013;47:351-8.
11. Chumanov ES, Heiderscheit BC, Thelen DG. Hamstring musculotendon dynamics during stance and swing phases of high-speed running. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(3):525-32.



12. Malliaropoulos N, Papacostas E, Kiritsi O, Papalada A, Gougoulas N, Maffulli N. Posterior thigh muscle injuries in elite track and field athletes. *Am J Sports Med* 2010;38:1813-9.
13. Malliaropoulos N, Isinkaye T, Tsitas K, Maffulli N. Re-injury after acute posterior thigh muscle injuries in elite track and field athletes. *Am J Sports Med*. 2011;39:304-10.
14. Schache AG, Kim HJ, Morgan DL, Pandy MG. Hamstring muscle forces prior to and immediately following an acute sprinting-related muscle strain injury. *Gait Posture* 2010;32(1):136-40.
15. Schache AG, Dorn TW, Blanch PD, Brown NA, Pandy MG. Mechanics of the human hamstring muscles during sprinting. *Med Sci Sports Exerc* 2012;44(4):647-58.
16. Yeung SS, Suen AM, Yeung EW. A prospective cohort study of hamstring injuries in competitive sprinters: pre-season muscle imbalance as a possible risk factor. *Br J Sports Med* 2009;43(8):589-94.
17. Vesović-Potić V, Manojlović-Opačić M. Povrede skočnog zgloba i stopala. II. Kongres fizijatara Srbije: zbornik radova. Zlatibor: Udruženje fizijatara Srbije; 2011. str. 52-5.
18. Fong DT, Hong Y, Chan LK, Yung PS, Chan KM. A systematic review on ankle injury and ankle sprain in sports. *Sports Med* 2007;37(1):73-94.
19. Marjanović B. Povrede skočnog zgloba i kolena: problem svakodnevne prakse na primarnom nivou. II. Kongres fizijatara Srbije: zbornik radova. Zlatibor: Udruženje fizijatara Srbije; 2011. str. 55-8.
20. Junge A, Engebretsen L, Mountjoy ML, Alonso JM, Renström P, John Aubry M, et al. Sports injuries during the summer Olympic Games 2008. *Am J Sports Med* 2009;37:2165-72.
21. Tončev I. Atletika: tehnika i obučavanje. Novi Sad: Fakultet fizičke kulture; 2001.
- Rad je primljen 24. VI 2013.
- Recenziran 9. IX 2013.
- Prihvaćen za štampu 19. IX 2013.
- BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:11-12:483-490.
22. Milankov MŽ, Harhaji V, Gojković Z, Drapšin M. Heterotopic ossification following surgical treatment of avulsion fracture of the anterior inferior iliac spine. *Med Pregl* 2011; 64:593-6.
23. Ristić V, Maljanović M, Popov I, Harhaji V, Milankov V. Quadriceps tendon injuries. *Med Pregl* 2013;66:121-5.
24. Engebretsen L, Soligard T, Steffen K, Alonso JM, Aubry M, Budgett R, et al. Sports injuries and illnesses during the London Summer Olympic Games 2012. *Br J Sports Med* 2013;47(7):407-14.
25. Edouard P, Morin J-B, Pruvost J, Kerspern A. Injuries in high-level heptathlon and decathlon. *Br J Sports Med* 2011; 45:346.
26. Fallon, E. Musculoskeletal injuries in the ultramarathon: the 1990 Westfield Sydney to Melbourne run. *Br J Sports Med* 1996;30:319-23.
27. Zemper ED. Track and field injuries. *Med Sport Sci* 2005;48:138-51.
28. Malliaropoulos N, Bikos G, Tsitas K, Papadopoulou S. Low back pain in elite track and field athletes. *Br J Sports Med* 2011;45:e1
29. Wilk KE, Obma P, Simpson CD, Cain EL, Dugas JR, Andrews JR. Shoulder injuries in overhead athlete. *J Orthop Sports Phys Ther* 2009;39(2):38-54.
30. Milankov M. Treatment of the first shoulder dislocation. *Med Pregl* 2010;63(3-4):155-7.
31. Ninković S, Harhaji V, Stanković M, Savić D, Milankov M. The surgical treatment of the recurrent dislocation on the shoulder joint with minimum invasion anterior approach. *Med Pregl* 2008;59:49-54.
32. Medved R, i sur. *Sportska medicina*. Zagreb: Jugoslavenska medicinska naklada; 1987.

## STRUČNI ČLANCI PROFESSIONAL ARTICLES

Zavod za transfuziju krvi Vojvodine, Novi Sad

Stručni članak

Professional article

UDK 615.38:616-097

DOI: 10.2298/MPNS1312491B

### TRANSFUZIOLOŠKO ZBRINJAVANJE BOLESNIKA SA ERITROCITNIM ANTITELIMA

#### TRANSFUSION MANAGEMENT OF PATIENTS WITH RED BLOOD CELL ANTIBODIES

Nevenka B. BUJANDRIĆ, Jasmina N. GRUJIĆ i Mirjana M. KRGA-MILANOVIĆ

#### Sažetak

**Uvod.** Antitela stvorena na eritrocitne antigene mogu biti uzrok pozitivnog rezultata testa kompatibilnosti koji se izvodi tokom pretransfuzijskog testiranja. Za bolesnike sa klinički značajnim antitelima na visoko frekventne krvnogrupne antigene ili sa multiprim antitelima različite specifičnosti, obezbeđenje odgovarajućih jedinica krvi može predstavljati problem. Cilj rada bilo je identifikovanje bolesnika Južnobačkog regiona koji su nakon transfuzije prvi razvili antieritrocitna antitela, kao i određivanje strukture i kliničkog značaja antitela. **Materijal i metode.** Retrospektivna deskriptivna analiza rezultata upoređivanja krvnih grupa, tzv. krosmeč (eng. *crossmatch*) izvedenog 2012. u Zavodu za transfuziju krvi Vojvodine, kao i rezultata skrininga antitela.

**Rezultati.** Aloantitela su utvrđena kod 103 bolesnika: A) 63 bolesnika sa pojedinačnim antitelima: 1) 16 nepoznate specifičnosti; 2) 39 klinički značajnim (23 iz Rh sistema (2 anti-C, 2 anti-D, 12 anti-E, 7 anti-c), 4 anti-K, 3 anti-Fy<sup>a</sup>, 7 anti-Jk<sup>a</sup>, 2 anti-S); 3) 8 sa antitelima obično bez kliničkog značaja (6 anti-M, 1 anti-A1, 1 anti-C<sup>w</sup>); B) 40 bolesnika sa multiplim antitelima: 1) 40 sa minimum jednim klinički značajnim aloantitelom (44 Rh, 13 Kell, 7 Kidd, 7 MNSs (S, s)); 2) 3 sa antitelima najčešće bez kliničkog značaja (1 Lewis, 2 Lutheran); 3) 3 sa antitelima povremeno klinički značajnim (3 anti-Yt<sup>o</sup>); 4) 3 nepoznate specifičnosti. Antitela otkrivena kod većine bolesnika (65–63,1%) imala su specifičnost Rh i/ili Kell sistema. **Zaključak.** Primarni cilj pretransfuzijskog testiranja je otkrivanje klinički značajnih antitela kod bolesnika i obezbeđenje antigen negativnih jedinica krvi za ove osobe. Baza podataka sa dovoljnim brojem tipiziranih davalaca krvi može pomoći u rešavanju ovog problema.

**Ključne reči:** Transfuzija eritrocita; Transfuzija krvi; Transfuzija krvnih komponenti; ABO sistem krvnih grupa; Kell sistem krvnih grupa; Tipiziranje krvi; Aloantitela; Donori krvi

#### Uvod

Transfuzija kompatibilne krvi smanjuje rizik od hemolitičkih transfuzijskih reakcija i neefika-

#### Summary

**Introduction.** Red blood cell antibodies may cause a positive result of pre-transfusion blood compatibility testing (*crossmatch* test). It can be a problem to provide suitable blood units for patients with clinically significant antibodies to high-frequency antigens as well as for those with multiple alloantibody specificities. This study was aimed at identifying transfused patients in the population of South-Backa who had developed clinically significant red blood cell alloantibodies. **Material and methods.** We analyzed the records of *crossmatch* results and antibody screening performed at the Blood Transfusion Institute of Vojvodina during 2012. **Results.** Antibodies were found in 103 patients: A) 63 patients with single antibodies: 1) 16 with antibodies of unknown specificity (3 autoantibodies, 13 alloantibodies); 2) 39 with clinically significant antibodies (23 from Rh system (2 anti-C, 2 anti-D, 12 anti-E, 7 anti-c), 4 anti-K, 3 anti-Fy<sup>a</sup>, 7 anti-Jk<sup>a</sup>, 2 anti-S); 3) 8 with usually not significant antibodies (6 anti-M, 1 anti-A1, 1 anti-C<sup>w</sup>); B) 40 patients developed multiple antibodies: 1) all patients had at least one clinically significant antibody from various blood group system (44 Rh, 13 Kell, 7 Kidd, 7 MNSs (S, s)); 2) 3 patients had usually not significant antibodies (1 Lewis, 2 Lutheran); 3) 3 patients occasionally had clinically significant antibody (3 anti-Yt<sup>o</sup>); 4) 3 patients had antibodies of unknown specificity (2 autoantibodies, 1 alloantibody). Antibodies detected in the majority of patients (65-63.1%) had a specificity of Rh and/or the Kell system. **Conclusions.** The main goal of pre-transfusion blood compatibility testing is to detect clinically significant antibodies. The provision of antigen negative blood units for those patients is a special challenge for blood establishments. Database with a sufficient number of typed blood donors can help to resolve this problem.

**Key words:** Erythrocyte Transfusion; Blood Transfusion; Blood Component Transfusion; ABO Blood-Group System; Kell Blood-Group System; Blood Grouping and Cross Matching; Isoantibodies; Blood Donors

sne transfuzije krvi/produkta krvi. Poseban zadatak transfuzioloških ustanova u vezi je sa snabdevanjem odgovarajućim jedinicama krvi bolesnika kod kojih je, tokom pretransfuzijskog testiranja,

utvrđeno prisustvo iregularnih antieritrocitnih antitela. Ovo snabdevanje je za većinu bolesnika adekvatno. Problem predstavlja transfuziološko zbrinjavanje bolesnika s klinički značajnim antitelima na antigene visoke frekvencije (antigen prevalencije veće od 99%) i multiplim antitelima različite specifičnosti. Istraživanja su pokazala da trećina ovih bolesnika ne dobije dovoljan broj jedinica krvi u optimalnom vremenu [1,2]. Za obezbeđivanje kompatibilnih jedinica krvi u ovim slučajevima transfuziološke ustanove primenjuju različite programe tipizacije davalaca krvi i međusobno se povezuju na nacionalnom i međunarodnom nivou.

Definicija retkih krvnih grupa ili retkih davalaca još nije usaglašena. U većini zemalja smatra se da je redak davalac krvi onaj čiji se fenotip nalazi na 1 : 1 000 slučajeva ili manje [3]. Ova vrednost frekvencije je relativan pokazatelj jer su česte situacije u kojima je za transfuziologa izazov da obezbedi jedinice krvi i za bolesnika negativnog na antigene veće učestalosti (npr. jedinicama krvi *Cellano* negativnim (k-) koje imaju učestalost 1 : 500). Druga kategorija retkih davalaca su davaoci negativni na kombinaciju antigena potrebnih za transfuziju bolesnika s aloantitelima višestruke specifičnosti (koja često uključuje *Rh* antigene) [4–6].

Bolesnici, čija priroda bolesti zahteva ponavljane transfuzije, izloženi su mnogim stranim eritrocitnim antigenima i mogu razviti više antitela tokom vremena, što otežava proces pronalaženja kompatibilne krvi. Značaj određenog antigena zavisi od njegove stope izazivanja aloimunizacije, njegove učestalosti u opštoj populaciji, kao i od kliničkog značaja aloantitela. Neka eritrocitna antitela su poznata po tome

da uzrokuju umereno teške reakcije, dok druga, manje značajna, ne dovode do simptoma ili komplikacija kod primaoca transfuzije krvi [7–9].

Cilj rada bilo je identifikovanje bolesnika Južnobačkog regiona koji su nakon transfuzije prvi razvili antieritrocitna antitela, kao i određivanje strukture i kliničkog značaja antitela.

### Materijal i metode

U retrospektivnoj studiji analizirano je 9 294 bolesnika koji su u periodu 1.1.2012–31.12.2012. godine, na teritoriji Južnobačkog okruga, primili 27 882 jedinice krvi. Podaci su dobijeni iz medicinskog protokola o rezultatima testova kompatibilnosti (krosmeč) izvedenih u Zavodu za transfuziju krvi Vojvodine u datom periodu, u okviru pretransfuzijskog testiranja. Kod 103 bolesnika sa pozitivnim rezultatima krosmeča utvrđivanje uzroka pozitivnog rezultata izvedeno je prema standardnoj proceduri Zavoda (**Tabela 1**). Dokazivanje iregularnih eritrocitnih antitela u serumu bolesnika rađeno je metodom indirektnog antiglobulinskog testa (IAT) u gelu (*ID-Card Liss/Coombs*, *ID-DiaCell I-II*, *BioRad*). Specifičnost otkrivenog antitela u serumu utvrđena je metodom u gelu sa panelom komercijalnih test-eritrocita (*ID-Card Liss/Coombs*, *ID Panel*, *BioRad*). Antitela su podeljena prema kliničkom značaju na: 1) klinički značajna antitela – *Rh* (C, E, c, e), *Kell* (K, k, Ku), *Duffy* (Fya, Fyb, Fy3), *Kidd* (Jka, Jkb, Jk3), *Diego* (*Dia*, *Dib*, *Wra*), *MNS* (S, s); 2) ponekad klinički značajna antitela – *MNS* (U, Vw, Mur), *Vel*, *Ge*, *Yta*, *Hy*; 3) antitela najčešće bez kliničkog značaja – *Luthe-*

**Tabela 1.** Proces testiranja pre transfuzije  
**Table 1.** Pretransfusion testing proces

Test/Test	Namena/Purpose	Antigen/Antigen	Antitelo/Antibody
1 Krvna grupa ABO/RhD Ag bolesnika <i>ABO/RhD typing of patient</i>	Otkrivanje antigena A,B,D <i>To detect antigen A,B,D</i>	Bolesnikovi eritrociti <i>Patient's RBCs</i>	Komercijalni anti-serum anti-A, anti-B, anti-D <i>Commercial antisera anti-A, anti-B, anti-D</i>
2 Test kompatibilnosti bolesnika i davaoca <i>Crossmatch</i>	Serološka kompatibilnost davaoca krvi i bolesnika <i>Serologic compatibility between donor and patient</i>	Eritrociti davaoca krvi <i>Blood donor's RBCs</i>	Serum bolesnika <i>Patient's serum</i>
3 Skrining antitela bolesnika <i>Antibody screen in patient sample</i>	Otkrivanje antitela <i>To detect antibodies</i>	Komercijalni eritrociti za skrining <i>Commercial RBCs set for screening</i>	Serum bolesnika <i>Patient's serum</i>
4 Identifikacija antitela kod bolesnika <i>Identification of patients antibody</i>	Utvrđivanje specifičnosti antitela <i>To detect specificity of antibodies</i>	Komercijalni panel eritrocita <i>Commercial panel RBCs</i>	Serum bolesnika <i>Patient's serum</i>
5 Tipizacija antigena bolesnika i/ili davaoca <i>Antigen typing of patient or blood donor</i>	Otkrivanje antigena ostalih krvno-grupnih sistema <i>To detect antigens of other blood group system</i>	Eritrociti bolesnika ili davaoca <i>Patient or donor's RBCs</i>	Ostali komercijalni antise- rumi (anti-K, anti-C...) <i>Other commercial antisera</i>

RBC – red blood cells

**Tabela 2.** Bolesnici sa pojedinačnim antitelima u Zavodu za transfuziju krvi Vojvodine  
**Table 2.** Patients with single red cell antibodies in Blood Transfusion Institute Vojvodina

Značajnost antitela <i>Clinical significance of antibodies</i>	Krvno grupni sistem <i>Blood types</i>	Broj osoba sa antitelima (n) <i>Number of persons with antibodies (n)</i>	Odnos broja antigen negativnih davalaca i ukupnog broja davalaca krvi <i>Ratio of antigen negative blood donors and total number of donors</i>
Klinički značajna <i>Clinically Significant</i>	<i>Rh</i> (C, E, c, e)	2 anti-C	1 : 3.3 RhD poz / 1 : 6 RhD neg
		2 anti-D	1 : 5.4
		12 anti-E	1 : 1.4 RhD poz / 1 : 5.6 RhD neg
		7 anti-c	1 : 5.3 RhD poz / 1 : 1000 RhD neg
	<i>Kell</i> (K, k, Ku)	4 anti-K	1 : 1.1
	<i>Duffy</i> (Fya, Fyb)	3 anti-Fya	1 : 3
	<i>Kidd</i> (Jka, Jkb)	7 anti-Jka	1 : 4.5
Obično bez kliničkog značaja <i>Usually not clinically significant</i>	<i>MNS</i> (S, s)	2 anti-S	1 : 2.1
	<i>MNS</i> (M, N)	6 anti-M	1 : 4.3
	A1	1 anti-A1	
	Cw	1 anti-Cw	1 : 1
Neutvrđene specifičnosti <i>Undetermined specificity</i>	<i>Autoantibodies</i>	3	
	<i>Alloantibodies</i>	13	
Ukupno/ <i>Total</i>		63	

ran (Lua, Lub), *Lewis* (Lea, Leb), *MNS* (M, N), A1, P1, Cw; 4) antitela nepotvrđene značajnosti – *Chido/Rodgers* (Cha, Rga), JMh, Bg, Csa, Xga [9]. Frekvencija kompatibilnih jedinica krvi za bolesnike koji su razvili više od jednog antitela izračunata je množenjem frekvencija antigen negativnih jedinica krvi za svaku specifičnost. U studiji nisu analizirani podaci o osnovnoj bolesti bolesnika, transfuziološkoj istoriji i trudnoćama.

U analizi podataka korišćena je deskriptivna statistika.

## Rezultati

Među bolesnicima koji su primili transfuziju krvi, kod 103 bolesnika (1,11%) test kompatibilnosti je bio pozitivan. Kod svih ovih bolesnika sa pozitivnim testom kompatibilnosti, skriningom antitela je utvrđeno prisustvo antitela. Daljim testiranjem utvrđeno je prisustvo pojedinačnih antieritrocitnih antitela kod 63 (61,2%) bolesnika, dok je kod 40 bolesnika (38,8%) utvrđeno prisustvo multiplih antieritrocitnih antitela specifičnih na različite antigene.

Među bolesnicima sa pojedinačnim antitelima, u 16 slučajeva (15,6%) specifičnost antitela nije mogla biti utvrđena (3 autoantitela, 13 aloantitela), a u 39 slučajeva (37,9%) utvrđeno je prisustvo klinički značajnih antitela (23 u *Rh* sistemu, od toga 2 anti-C, 2 anti-D, 12 anti-E, 7 anti-c), 4 anti-K, 3 anti-Fy<sup>a</sup>, 7 anti-Jk<sup>a</sup>, 2 anti-S. U 8 slučajeva (7,8%) utvrđena su antitela koja najčešće nemaju klinički značaj (6 anti-M, 1 anti-A1, 1 anti-C<sup>w</sup>) (Tabela 2).

Analiza rezultata testiranja 40 bolesnika koji su razvili multipla antitela pokazala je da su svi imali najmanje jedno klinički značajno antitelo iz različitih krvnogrupalnih sistema. Među klinički značajnim antitelima, 44 su imala specifičnost u *Rh* sistemu, 13 u *Kell*, 7 u *Kidd*, 7 u *MNSs* (S, s). Antitela najčešće

bez kliničkog značaja utvrđena su kod 3 bolesnika iz ove grupe (1 antitelo u *Lewis* sistemu, 2 u *Lutheran*). **Poneka** klinički značajna antitela utvrđena su kod 3 bolesnika i imala su specifičnost anti-Yt<sup>a</sup>. Tri bolesnika su imala antitela čija se specifičnost nije mogla utvrditi postojećim panelom test-eritrocita (2 autoantitela, 1 aloantitelo). U grupi bolesnika sa multiplim antitelima 5 osoba nije imalo nijedno antitelo iz *Rh* sistema, 5 osoba je imalo autoantitela poznate specifičnosti (2 autoanti-C, 1 autoanti-E, 3 autoanti-c) (Tabela 3).

Kod 79 osoba (76,7%) koje su imale pozitivan krosmeč utvrđeno je prisustvo klinički značajnih aloantitela. Kod 65 bolesnika (63,1%) otkrivena antitela su imala specifičnost za *Rh* i/ili *Kell* sistem.

Svi bolesnici sa eritrocitnim antitelima utvrđene specifičnosti, bez obzira na klinički značaj antitela, primili su transfuzijom tipizirane jedinice krvi antigen negativne za odgovarajuće antitelo. Izuzetak su bili bolesnici sa autoantitelima kojima su primenjene jedinice krvi njihovog *Rh* fenotipa, kao i bolesnici sa Kp<sup>a</sup> i Yt<sup>a</sup> antitelom gde zbog nedostatka odgovarajućih anti-seruma tipizacija antigena kod davalaca krvi nije rađena. Broj jedinica krvi, koje je bilo potrebno tipizirati za obezbeđenje jedne kompatibilne jedinice, dat je u tabelama 2 i 3. Tako se za bolesnike sa anti-C<sup>w</sup> i anti-K antitelom jedna jedinica kompatibilne krvi nalazila među 1,1 jedinicom krvi odgovarajuće ABO krvne grupe:  $[1,03 \text{ za } C^w -] \times [1,1 \text{ za } K -] = 1,1$  dok je za obezbeđenje jedne jedinice kompatibilne krvi RhD-pozitivnom bolesniku sa anti-e i anti-K antitelom trebalo tipizirati 43,6 jedinica krvi odgovarajuće ABO krvne grupe:  $[39,6 \text{ za } Rhe -] \times [1,1 \text{ za } K -] = 43,6$ .

## Diskusija

Transfuzija krvi, pored trudnoće, predstavlja osnovni put kojim imunosistem bolesnika dolazi u



**Tabela 3.** Bolesnici sa multiplim antitelima u Zavodu za transfuziju krvi Vojvodine 2012.**Table 3.** Patients with red cell multiple antibodies in Blood Transfusion Institute Vojvodina 2012

№	ABO/ RhD	Klinički značajna antitela <i>Clinically Significant</i>										Bez kliničkog značaja <i>Usually not Significant</i>				Retko Ag? <i>Rare</i>	Ag neg. DDK Ag neg. + Ag poz. DDK		
		<i>Rh</i>										<i>Lewis</i>		<i>Lutheran</i>				Yta	
		anti D	anti C	anti E	anti c	anti e	anti Cw	anti K	anti Kpa	anti Jka	anti Jkb	anti S	anti s	Anti Lea	Anti Leb				Anti Lua
1					+													+	1 : 3,3
2				+						+									1 : 1,4
3				+		+	*	+											1 : 1,4
4				+	+								+						1 : 52,7
5										+		+							1 : 4,6
6	+			+										+					1 : 2,9
7				+										+					1 : 2,9
8				+	+														1 : 7,4
9	O									+						+			1 : 2
10										+						+			1 : 2
11				+				+				+						+	1 : 3
12		+	+																1 : 6
13		+	+																1 : 6
14		+	+																1 : 6
15	-	+	+							+									1 : 6,6
16			+	+															1 : 6,2
17			+	+						+									1 : 6,8
18										+								+	/
19				+								+							1 : 6,3
20										+			+						1 : 3,7
21										+			+						1 : 3,7
22				+						+			+						1 : 5,2
23	+				+					+								+	1 : 5,8
24	A			+						+									1 : 1,5
25				+	+					+									1 : 8,2
26				+								+							1 : 2,9
27				+	+														1 : 52,7
28				+		+	*												1 : 1,4
29		+		+								+							1 : 15,9
30	-	+												+					1 : 6,7
31								+	+										1 : 1,1
32					+							+							1 : 23,8
33	+					+						+							1 : 83,2
34	B			+		+													1 : 130,7
35			+	+															1 : 6,2
36	-	+								+									1 : 5,9
37			+	*						+								+	/
38											+							+	1 : 4,5
39	+			+	+														1 : 7,4
40	AB					+				+									1 : 43,6
41	-																		

Legenda: \* autoantitela

dodir sa stranim eritrocitnim antigenima. Nakon indukcije imunoodgovora dolazi do stvaranja antitela, koja u dodiru sa stranim eritrocitima dovode do njihove razgradnje i nastanka hemoliznih transfuzijskih reakcija, hemolizne bolesti novorođenčeta, povećanja morbiditeta kod bolesnika sa transplantiranim organom. Kod imunizovanih bolesnika, usled prisustva aloantitela, zbrinjavanje adekvatnim produktima krvi, u što kraćem vremenskom roku, može biti odloženo. Do odlaganja dolazi jer detekcija i indentifikacija antitela mogu biti dugotrajan proces, kao i samo pronalaženje kompatibilne krvi. I dok se transfuzijama krvi leći oko 10% hospitalizovanih bolesnika, podaci iz literature nedvosmisleno dokazuju da se sa svakom jedinicom krvi koju bolesnik primi povećava rizik od razvijanja antitela [8-11]. Istraživanja u kojima je primenjen matematički model za izračunavanje (stohastički model) objavila su podatak da oko 13% bolesnika koji primaju transfuziju predstavlja dobre respondere, sa većim rizikom od formiranja antitela [12]. Incidencija eritrocitnih antitela zavisi od osnovne bolesti, transfuziološke istorije, trudnoće i odnosa frekvencije antigena između bolesnika i davaoca.

Rezultati studije jasno su pokazali da je među indentifikovanim specifičnim antitelima većina antitela (76,7%) klinički značajna (*anti-Rh*, *anti-Kell*, *anti-Duffy*, *anti-Kidd*, *anti-Ss* antitela), što je u korelaciji sa podacima iz literature da su upravo ta antitela prisutna kod 90% bolesnika sa specifičnim antitelima [11,13,14]. Neočekivano niska učestalost anti-D antitela (8,7%) kod imunizovanih bolesnika, u odnosu na njegovu visoku imunogenost, nastala je kao posledica decenijske prakse da se bolesnicima koji su RhD negativni transfuzijom daje RhD negativna krv. Do smanjenja imunizacije dovela je i primena pre i postpartalne imunoprofilakse žena. Prema podacima iz literature, anti-c i anti-E antitela preuzela su primat i postala vodeći uzrok transfuzijskih reakcija, što potvrđuje i broj naših pacijenata sa alo anti-c i/ili anti-E antitelima (45-43,7%) [11].

Utvrđena prevalencija anti-K (17-16,5%) antitela potvrđuje činjenicu da transfuzija samo jedne jedinice *Kell* pozitivnih eritrocita imunizuje oko 5% *Kell* negativnih bolesnika. Iz ovog razloga, kao i zbog transfuzijskih reakcija koje izaziva, veći broj razvijenih zemalja rutinski određuje *Kell* antigen u krvi davalaca. Veliki doprinos smanjenju učestalosti imunizacije u našim uslovima dala bi i tipizacija u *Kell* sistemu bolesnika koji, zbog osnovne bolesti, često primaju transfuzije krvi [15].

Kod 14 pacijenata (13,6%) prisutna su antitela is sistema *Kidd*. Ova antitela se često ne otkrivaju u rutinskim pretransfuzijskim ispitivanjima zbog niskog titra antitela u plazmi pa postoji velika verovatnoća da će ovakvi pacijenti primiti antigen pozitivnu krv. Nakon ponovnog kontakta sa antigenom, za samo nekoliko sati titar antitela postaje klinički značajan i može dovesti do teške posttransfuzijske reakcije [16].

Potencijalni problem transfuziološkog zbrinjavanja bolesnika baziran je upravo na činjenici da

neka antitela nisu detektabilna pri pretransfuzijskom testiranju koje se izvodi u određenom vremenskom periodu posle primljenih transfuzija, pa postoji rizik od odložene hemolizne reakcije. Sprovedene su mnoge retrospektivne studije koje su ukazale na incidenciju klinički značajnih antitela kod bolesnika i utvrdile da se kod 10,5% bolesnika aloantitela javljaju u roku od 6 meseci nakon transfuzije kao i da kod 60% osoba titar antitela postaje nedetektabilan u narednih 15 meseci nakon transfuzije [17-21]. Utvrđivanje vremenskog intervala u kome bi se, nakon primljene transfuzije, radio skrining antitela, smanjilo bi rizik nastanka transfuzijske reakcije.

Činjenica da u studiji nisu analizirani podaci o transfuziološkoj istoriji bolesnika i trudnoćama, te da nije utvrđen uzrok imunizacije, može se smatrati ograničenjem studije.

Za obezbeđenje adekvatnih jedinica krvi, transfuziološke ustanove utvrđuju višestrukim davalcima krvi, pored ABO krvne grupe i RhD antigena, Rh fenotip i *Kell* antigen [22,23]. Fenotipizacija davalaca krvi i formiranje baze podataka sa dovoljnim brojem davalaca negativnih u klinički značajnim eritrocitnim antigenima omogućava skraćene vremena potrebnog za obezbeđenje kompatibilnih jedinica krvi. Efikasnost u pronalaženju odgovarajuće krvi za imunizovane bolesnike zavisi od distribucije antigena u populaciji dobrovoljnih davalaca krvi [24,25]. Primer povoljnog odnosa za nalaženje kompatibilne krvi postoji kod bolesnika sa anti-*Kell* antitelom jer je odnos *Kell*-antigen negativne krvi u populaciji dobrovoljnih davalaca 1 : 1,1. Nepovoljniji odnos nalazi se kod traženja c-antigen negativne krvi za bolesnike sa anti-c antitelom i iznosi 1 : 5,3. Traženje odgovarajuće krvi za bolesnike sa multiplim antitelima, kada je potrebno naći jedinice krvi negativne na veći broj antigena, može imati za posledicu odlaganje primene transfuzije. I transfuzijsko zbrinjavanje bolesnika sa antitelima na antigene visoke učestalosti predstavlja problem s obzirom da su ovi antigeni prisutni na eritrocitima većine osoba [26-28]. Specifičnost antitela moguće je odrediti samo u referentnoj laboratoriji a za transfuziju je pogodna krv malog broja ljudi. U ovakvim situacijama prvi korak u traženju podudarnog davalca je testiranje članova porodice bolesnika i pretraživanje registra retkih davalaca krvi. Visoka cena i kratak rok upotrebe krvi nakon otapanja razlozi su što mali broj transfuzioloških ustanova može da čuva zamrznutu krv retkih davalaca krvi. U određenim situacijama lečenje bolesnika je moguće sprovesti i autolognim transfuzijama [29].

## Zaključak

Studija je pokazala da je pronalaženje kompatibilnih jedinica krvi za bolesnike sa pojedinačnim i multiplim klinički značajnim antieritrocitnim antitelima prioritetni zadatak transfuziološke službe. Visoka prevalencija antitela iz *Kell* i *Rh* krvno-

grupnih sistema kod bolesnika koji su više puta primili transfuziju obavezuje nas na određivanje *Rh* i *Kell* fenotipa bolesnicima na hroničnom programu transfuzije, ženama u generativnom dobu i

deci, te na primenu fenotipizirane, antigen negativne krvi. Postizanje ovog cilja zahteva uporedno sprovođenje fenotipizacije davalaca krvi u navedenim krvnogrpnim sistemima.

### Literatura

1. Seltsam A, Wagner FF, Salama A, Flegel WA. Antibodies to high-frequency antigens may decrease the quality of transfusion support: an observational study. *Transfusion*. 2003;43:1563-6.
2. Rakić S, Belić B, Erceg S, Jovanović R, Kulić Z, Stefanović N, et al. Complications in the use of blood transfusions-alloimmunization in polytransfused patients. *Med Pregl*. 1999;52(9-10):375-8.
3. Reesink HW, Engelfriet CP, Schennach H, et al. Donors with rare pheno (geno) type. *Vox Sang*. 2008;95:236-53.
4. Karpatitou K, Drago F, Crespiatico L, Paccapelo C, Truglio F, Frison S, et al. Blood group genotyping for Jkya/Jkb, Fya/Fyb, S/s, K/k, Kpa/Kpb, Jsa/Jsb, Coa/Cob, and Lua/Lub with micro-array beads. *Transfusion*. 2008;48:505-12.
5. Avent ND, Martinez A, Flegel WA. The BloodGen project: toward mass-scale comprehensive genotyping of blood donors in the European Union and beyond. *Transfusion*. 2007;47(suppl 1):40S-46S.
6. Wagner FF, Flegel WA. Review: the molecular basis of the Rh blood group phenotypes. *Immunohematology*. 2004;20:23-36.
7. Grujić J, Gulan Z, Budakov Z. Značaj hemovigilansa i prijave transfuzione reakcije. *Med Pregl*. 2012;65(1-2):50-3.
8. Redman M, Regan F, Contreras M. A prospective study of the incidence of red cell alloimmunization following transfusion. *Vox Sang*. 1996;71:216-20.
9. Shaz BH. Antibody identification. In: Hillyer CD, Shaz BH, Zimring JC, Abshire TC, editors. *Transfusion medicine and hemostasis: clinical and laboratory aspects*. Amsterdam: Elsevier; 2009. p. 102-110.
10. Schonewille H, Haak HL, Van Zijl AM. Alloimmunization after blood transfusion in patients with hematologic and oncologic diseases. *Transfusion* 1999;39(7):763-71.
11. Schonewille H, Van de Watering LM, Brand A. Additional red blood cell alloantibodies after blood transfusions in a nonhematologic alloimmunized patient cohort: is it time to take precautionary measures? *Transfusion*. 2006;46(4):630-5.
12. Higgins JM, Sloan SR. Stochastic modeling of human RBC alloimmunization: evidence for a distinct population of immunologic responders. *Blood*. 2008;112(6):2546-53.
13. Boyd SD, Stenard F, Lee DK, Goodnough LT, Esquivel CO, Fontaine MJ. Alloimmunization to red blood cell antigens affects clinical outcomes in liver transplant patients. *Liver Transpl*. 2007;13(12):1654-61.
14. Cooling L. Mining the possibilities behind RBC alloimmunization. *Blood*. 2008;112(6):2180-1.
15. Lee S, Russo D, Redman C. Functional and structural aspects of the Kell blood group system. *Transfus Med Rev*. 2000;14(2):93-103.
16. Lerut E, Van Damme B, Noizat-Pirenne F, Emonds MP, Rouger P, Vanrenterghem Y, et al. Duffy and Kidd blood group antigens: minor histocompatibility antigens involved in renal rejection? *Transfusion*. 2007;47(1):28-40.
17. Schonewille H, Haak HL, Van Zijl AM. RBC antibody persistence. *Transfusion*. 2000;40(9):1127-31.
18. Ramsey G, Larson P. Loss of red cell alloantibodies over time. *Transfusion* 1988;28:162-5.
19. Ramsey G, Smietana SJ. Long-term follow-up testing of red cell alloantibodies. *Transfusion*. 1994;34:122-4.
20. Santos FW, Magalhães SM, Mota RM, Pitombeira MH. Posttransfusion red alloimmunization in patients with acute disorders and medical emergencies. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007;29(4):369-72.
21. Alves VM, Martins PR, Soares S, Araújo G, Schmidt LC, Costa SS, et al. Alloimmunization screening after transfusion of red blood cells in a prospective study. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;34(3):206-11.
22. Belić B. RH krvno-grupni sistem i značaj njegovog ispitivanja u populaciji Vojvodine. *Glas Antropol Druš Srb*. 2012;47:97-102.
23. Belić B. Krvne grupe Kell sistema u populaciji Vojvodine. *Glas Antropol Druš Srb*. 2005;40:119-26.
24. Belić B. Frekvencija krvnih grupa Duffy sistema u populaciji Vojvodine. *Glas Antropol Druš Srb*. 2010;45:175-80.
25. Belić B. Krvne grupe MNS sistema u populaciji Vojvodine. *Glas Antropol Druš Srb*. 2010;45:181-5.
26. Solves P, de la Rubia J, Arriaga F, Cervera J, Arnao M, Carpio N, et al. Immunohematologic study and transfusion approach to patients with public antibodies. *Sangre*. 1997;42(1):25-9.
27. Schonewille H, van de Watering LM, Loomans DS, Brand A. Red blood cell alloantibodies after transfusion: factors influencing incidence and specificity. *Transfusion*. 2006;46(2):250-6.
28. Jovanović R, Bujandrić N, Lisulov S, Bogdanović S. Transfuziološko zbrinjavanje bolesnika sa aloanti-Gerbič antitelom. *Srp Arh Celok Lek*. 2011;139(7-8):518-22.
29. Castilho L. The future of red cell alloimmunization. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2008;30(4):261-2.

Rad je primljen 18. IV 2013.

Recenziran 1. IX 2013.

Prihvaćen za štampu 19. IX 2013.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:11-12:491-496.

Zavod za zdravstvenu zaštitu radnika Niš<sup>1</sup>  
 Medicinski fakultet Niš<sup>2</sup>  
 Zavod za zdravstvenu zaštitu radnika Novi Sad<sup>3</sup>  
 Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet<sup>4</sup>

Stručni članak  
 Professional article  
 UDK 616.127-005.8-073.97  
 DOI: 10.2298/MPNS1312497M

## UTICAJ PROFESIONALNIH STRESORA NA RADNU SPOSOBNOST OBOLELIH OD ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

### EFFECTS OF OCCUPATIONAL STRESS ON WORKING ABILITY OF PATIENTS SUFFERING FROM ARTERIAL HYPERTENSION

Marijana MATIĆ<sup>1</sup>, Jovana JOVANOVIĆ<sup>2</sup>, Jovica JOVANOVIĆ<sup>1,2</sup> i Nada MAČVANIN<sup>3,4</sup>

#### Sažetak

**Uvod.** Cilj istraživanja je da kvantifikuje prisustvo profesionalnih stresora i analizira njihov uticaj na privremenu i trajnu radnu sposobnost radnika sa arterijskom hipertenzijom. **Materijal i metode.** Istraživanjem je obuhvaćeno 817 radnika. Ispitivanu grupu činila su 504 radnika sa arterijskom hipertenzijom bez prisustva ostalih bolesti i poremećaja, a kontrolnu 313 zdravih radnika. **Rezultati.** U ispitivanoj grupi utvrđen je statistički značajno viši nivo ukupnog indeksa profesionalnog stresa i indeksa stresora iz grupa: *Visoki zahtevi posla, Konfliktnost posla, Podopterećenje i Vremenski limit* ( $p < 0,001$ ) u odnosu na kontrolnu. U ispitivanoj grupi je utvrđena pozitivna i statistički značajna korelacija između indeksa ukupnog nivoa profesionalnog stresa i sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska. Kod osoba sa arterijskom hipertenzijom, ukupan nivo profesionalnog stresa preko 40 dovodi do izrazitog porasta sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska. Analizom privremene radne nesposobnosti kod ispitanika kontrolne i ispitivane grupe utvrđen je statistički značajno veći broj izgubljenih radnih dana po jednom radniku u ispitivanoj grupi u odnosu na kontrolnu ( $p < 0,001$ ). Prosečan broj izgubljenih radnih dana po jednom radniku tokom godine u ispitivanoj grupi se povećava statistički značajno sa vrednošću indeksa profesionalnog stresa na njihovim radnim mestima ( $p < 0,001$ ). U ispitivanoj grupi je tokom godine statistički značajno veći broj ispitanika ostvario pravo na invalidsku penziju u odnosu na kontrolnu. Broj ispitanika koji su ostvarili pravo na invalidsku penziju u ispitivanoj grupi se statistički značajno povećava sa vrednošću indeksa profesionalnog stresa na njihovim radnim mestima. **Zaključak.** Rezultati ukazuju da stres na radnom mestu predstavlja značajan faktor nastajanja arterijske hipertenzije i smanjenja radne sposobnosti izloženih radnika.

**Ključne reči:** Stres; Opterećenje na poslu; Izgaranje na poslu; Hipertenzija; Arterijski pritisak; Procena radne sposobnosti; Faktori rizika; Profesionalna izloženost; Odsustvo sa posla

#### Uvod

Stres na radnom mestu je sve prisutniji i predstavlja značajan rizik po zdravlje radnika koji su mu izloženi [1–3]. Radnici pod stresom više puše, lošije se hrane, češće konzumiraju alkohol i droge, manje su motivisani za rad, imaju više problema

#### Summary

**Introduction.** The aim of this research was to quantify the presence of occupational stressors and to analyze their effects on temporary and permanent working ability of workers with arterial hypertension. **Material and Methods.** The research included 817 workers. The study group consisted of 504 workers with arterial hypertension without other diseases or disorders, whereas the control group was composed of 313 healthy workers. **Results.** The study group showed a significantly higher level of total occupational stress index as well as of the stress index related to high job demands, conflicts at work place, underload and time limit ( $p < 0.001$ ) compared to the control group. A positive and statistically significant correlation between total occupational stress index and systolic and diastolic blood pressure was found in the study group. The total level of occupational stress over 40 led to a significant increase of systolic and diastolic blood pressure in persons with arterial hypertension. The analysis of temporary working inability determined a statistically significantly higher level of lost workdays per a worker in the study group compared to the controls ( $p < 0.001$ ). The average number of lost workdays per a worker in a year in the study group increased statistically significantly along with the occupational stress index values at their work place ( $p < 0.001$ ). In the study group the number of workers eligible for disability retirement over a period of one year was significantly higher compared to the controls. The number of workers eligible for disability retirement in the exposed group increased statistically significantly along with occupational stress index values at their work place. **Conclusion.** The results show that occupational stress is a significant factor in the development of arterial hypertension and reduction of work ability of exposed workers. **Key words:** Stress, Psychological; Workload; Burnout, Professional; Hypertension; Arterial Pressure; Work Capacity Evaluation; Risk Factors; Occupational Exposure; Sick Leave

sa kolegama i u porodici, češće obolevaju i skloni su povredama na radu. Najčešći profesionalni stresori su radno opterećenje, vremenski tesnac, smenski i noćni rad, promena vremenskih zona, prekovremeni rad, nedovoljan radni učinak, nejasni radni zadaci, nezadovoljstvo poslom, nedovoljno ili značajno učešće u donošenju odluka, kon-



### Srkaćenice

OSI – Occupational Stress Index

flikt na radnom mestu, emocionalni zahtevi posla, fizički faktori radne sredine, menadžment radnom snagom, monotonija posla i mogućnost napredovanja na poslu [4].

Istraživanje je imalo za cilj da kvantifikuje ukupni nivo stresa na poslu i prisustvo pojedinih grupa profesionalnih stresora i analizira njihov uticaj na privremenu i trajnu radnu sposobnost radnika sa arterijskom hipertenzijom.

### Materijal i metode

Istraživanjem je obuhvaćeno 817 radnika. Ispitivanu grupu činilo je 504 radnika sa dijagnostikovanom arterijskom hipertenzijom bez prisustva ostalih bolesti i poremećaja, a kontrolnu 313 zdravih radnika.

Primenom standardizovanog upitnika, analizirano je prisustvo i intenzitet pojedinih profesionalnih stresora na njihovim radnim mestima i ukupan *Occupational Stress Index* (OSI), koji reprezentuje ukupno opterećenje stresogenim radnim uslovima, kao i opterećenje pojedinim grupama profesionalnih stresora. Primenjivan je standardizovan upitnik autora dr Karen Belkić [5] koja je stresore na radnom mestu podelila u 7 grupa (visoki zahtevi posla, stro-

gost, konfliktnost, podopterećenje, izloženost opasnostima, vremenski limit i ekspozicija noksama). Analizirani su i upoređivani nivoi indeksa stresa na poslu, broj izgubljenih radnih dana po jednom radniku tokom 2012. godine i broj radnika koji su ostvarili pravo na odlazak u prevremenu invalidsku penziju tokom iste godine između ispitivane i kontrolne grupe primenom testova statističke značajnosti (t-test, hi kvadrat test, testovi korelacije).

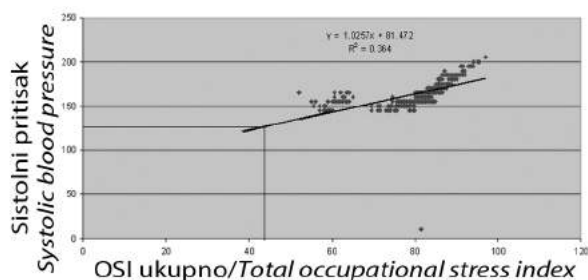
### Rezultati

U ispitivanoj grupi utvrđen je statistički značajno viši nivo ukupnog OSI ( $80,98 \pm 4,60$  vs  $71,80 \pm 3,92$ ) ( $p < 0,001$ ) i indeksa stresora iz grupa: *Visoki zahtevi posla* ( $17,54 \pm 8,37$  vs  $15,16 \pm 6,91$ ) ( $p < 0,001$ ), *Konfliktnost posla* ( $15,43 \pm 7$  vs  $11,95 \pm 4,35$ ) ( $p < 0,001$ ), *Podopterećenje* ( $12,03 \pm 6,67$  vs  $9,28 \pm 6,87$ ) ( $p < 0,001$ ) i *Vremenski limit* ( $5,53 \pm 2,13$  vs  $4,79 \pm 2$ ) ( $p < 0,001$ ) u odnosu na kontrolnu (**Tabela 1**).

U ispitivanoj grupi utvrđen je visok nivo korelacije između OSI i sistolnog krvnog pritiska. Kod osoba sa arterijskom hipertenzijom OSI preko 40 dovodi do izrazitog porasta sistolnog krvnog pritiska (**Grafikon 1**). Utvrđen je i vrlo visok nivo korelacije između OSI i dijastolnog pritiska. Kod osoba sa arterijskom hipertenzijom OSI od 40 i

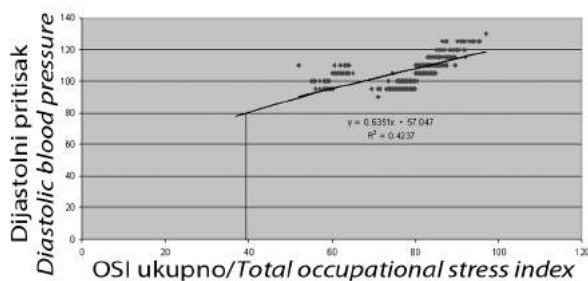
**Tabela 1.** Vrednosti indeksa profesionalnih stresora kod ispitanika kontrolne i ispitivane grupe  
*Table 1. The values of occupational stress index in workers from the study and control group*

	Ispitivana grupa (n=504) <i>Study group</i>		Kontrolna grupa <i>Control group (n=313)</i>		p
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
Visoki zahtevi posla/ <i>High job demands</i>	17,54	8,37	15,16	6,91	< 0,001
Strogost/ <i>Strictness</i>	13,76	4,09	13,58	3,78	0,546
Konfliktnost/ <i>Conflicts</i>	15,43	7	11,95	4,35	< 0,001
Podopterećenje/ <i>Underload</i>	12,03	6,67	9,28	6,87	< 0,001
Izloženost opasnostima/ <i>Exposure to danger</i>	9,14	5,46	9,08	3,53	0,843
Vremenski limit/ <i>Time limit</i>	5,53	2,13	4,79	2	< 0,001
Izloženost noksama/ <i>Exposure to noxious substances</i>	7,55	3,84	7,96	3,43	0,111
OSI ukupno/ <i>Total occupational stress index</i>	80,98	4,60	71,80	3,92	< 0,001



**Grafikon 1.** Korelaciona analiza OSI i sistolnog pritiska u ispitivanoj grupi

**Graph 1.** Analysis of correlation between occupational stress index and systolic blood pressure in the study group



**Grafikon 2.** Korelaciona analiza OSI i dijastolnog pritiska u ispitivanoj grupi

**Graph 2.** Analysis of correlation between occupational stress index and diastolic blood pressure in the study group

**Tabela 2.** Prosečan broj izgubljenih radnih dana kod ispitanika ispitivane i kontrolne grupe  
**Table 2.** Average number of lost workdays in workers from the study and control group

Broj izgubljenih radnih dana/Number of lost workdays	Ispitivana grupa/Study group			Kontrolna grupa/Control group			p
	N	$\bar{X}$	SD	N	$\bar{X}$	SD	
	504	62,13	8,71	313	37,15	7,42	t = 41,987; p < 0,001

**Tabela 3.** Prosečan broj izgubljenih radnih dana tokom godine u ispitivanoj grupi u odnosu na nivo OSI  
**Table 3.** Average number of lost workdays during one year in the exposed group with respect to the OSI level

Vrednost OSI Occupational stress index values	N	Broj izgubljenih radnih dana Number of lost workdays		Statistička značajnost među podgrupama Statistical significance among subgroups
		$\bar{X}$	SD	
50 do 67	178	45,37	± 3,28	t = 12,240 p < 0,001
67,1 do 80	167	57,81	± 4,75	
80,1 do 97	159	85,43	± 8,92	
Ukupno/Total	504	62,13	± 8,71	

**Tabela 4.** Broj ispitanika koji su ostvarili pravo na invalidsku penziju u ispitivanoj grupi u odnosu na nivo OSI  
**Table 4.** Number of workers eligible for disability retirement in the study group with respect to occupational stress index level

Vrednost OSI Occupational stress index values	N	Ostvarili pravo na invalidsku penziju Workers eligible for disability retirement		Statistička značajnost među podgrupama Statistical significance among subgroups
		broj/number	%	
50 do 67	178	1	0,56	t = 11,370 p < 0,001
67,1 do 80	167	7	4,19	
80,1 do 97	159	18	8,18	
Ukupno/Total	504	26	5,16	

više dovodi do izrazitog porasta dijastolnog krvnog pritiska (**Grafikon 2**). Korelacije OSI sa sistolnim ( $r = 0,603$ ;  $p = 0,003$ ) i dijastolnim krvnim pritiskom ( $r = 0,651$ ;  $p = 0,002$ ), su pozitivne i statistički signifikantne. Korelacija OSI sa sistolnim ( $r = 0,501$ ;  $p < 0,001$ ) i dijastolnim pritiskom ( $r = 0,505$ ;  $p < 0,001$ ), u kontrolnoj grupi, su takođe pozitivne i statistički signifikantne. U grupi zdravih radnika nivo ukupnog indeksa profesionalnog stresa od 68 i više dovodi do značajnijeg porasta sistolnog krvnog pritiska, a nivo indeksa stresa od 78 i više dovodi do značajnijeg porasta dijastolnog krvnog pritiska.

Analizom privremene radne nesposobnosti kod ispitanika kontrolne i ispitivane grupe utvrđen je statistički značajno veći broj izgubljenih radnih dana po jednom radniku u ispitivanoj grupi ( $62,13 \pm 8,71$ ) u odnosu na kontrolnu ( $37,15 \pm 7,42$ ) ( $p < 0,001$ ) (**Tabela 2**). Prosečan broj izgubljenih radnih dana po jednom radniku u ispitivanoj grupi povećava se statistički značajno sa vrednošću OSI na njihovim radnim mestima ( $t = 12,240$ ;  $p < 0,001$ ) (**Tabela 3**). U ispitivanoj grupi je tokom godine statistički značajno veći broj ispitanika ostvario pravo na invalidsku penziju u odnosu na kontrolnu ( $t = 3,76$ ;  $p < 0,05$ ) (**Tabela**

**4**). Broj ispitanika koji su ostvarili pravo na invalidsku penziju u ispitivanoj grupi se povećava sa vrednošću OSI na njihovim radnim mestima ( $t = 11,37$ ;  $p < 0,001$ ) (**Tabela 4**).

## Diskusija

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da stresori na radnom mestu predstavljaju značajne faktore koji favorizuju pojavu arterijske hipertenzije i umanjuju radnu sposobnost radnika.

U ovom istraživanju kvantifikovani su pojedini aspekti stresa (*Podopterećenje*, *Visoki zahtevi*, *Ograničenje*, *Vremenski tesnac*, *Spoljašne nokse*, *Izbegavanje opasnosti* i *Konflikti*) i izračunat je ukupan OSI kod radnika sa arterijskom hipertenzijom i kod zdravih radnika.

Aspekt *Podopterećenje* podrazumeva prijem istorodnih signala, prijem retkih signala, raditi sam bez potrebe komunikacije sa drugim ljudima, donošenje odluka automatski na osnovu primljenih informacija, izvršavanje istovrsnih i jednostavnih zadataka, fiksnu platu bez obzira na uloženi rad, nedovoljnost plate za životne potrebe radnika i njegove porodice, nemogućnost napredovanja i nedostatak priznanja za rad, monoton posao.

Aspekt *Visoki zahtevi* uključuje postojanje nekoliko izvora informacija istovremeno, raznorodne informacije, primarno vizuelno opažanje, visok tok pristizućih informacija, tri čulna nadražaja istovremeno, neophodnost komunikacije pri radu, donošenje komplikovanih, kompleksnih i brzih odluka koje utiču i na saradnike, platu po učinku, nedostatak pauza, smenski i noćni rad i nedostatak godišnjeg odmora.

Aspekt *Ograničenja (strogost)* podrazumeva detektovanje svih pristizućih signala, izvršavanje zadataka po strogo definisanim standardima, fiksirani položaj u toku rada, obavljanje posla u skućenom, teskobnom radnom prostoru, ograničen uticaj na odlučivanje sa kim deli posao. Spoljašnji vremenski pritisak (vremenski limit) podrazumeva nemogućnost odlaganja odluka, smanjenu mogućnost kontrole izvršavanja zadataka, potrebu za ubrzavanjem rada i postojanje vremenskog ograničenja za obavljanje nekog rada. Izloženost spoljašnjim noksama podrazumeva ekspoziciju zaslepljujućoj svetlosti, bljesku, buci, vibracijama, temperaturnim ekstremima, gasovima, parama, prašini i dizanje tereta. Izbegavanje opasnosti (averzivnost) kao element mentalnog stresa podrazumeva stalnu pripravnost radi izbegavanja mogućih ozbiljnih posledica, prisustvo vizuelno uznemiravajućim scenama i događajima, rad u prisustvu zapaljivih materija, doživljenu nezgodu, svedočenje na sudu zbog nezgode na poslu.

*Konfliktnost (protivrečnost)* podrazumeva: postojanje nejasne razlike između različitih pristizućih signala, nedostatak bitnih informacija za odlučivanje, dobijanje protivurečnih informacija, suočavanje sa neočekivanim događajima koji zahtevaju promenu dotadašnjeg plana rada stvarajući konflikt i kolebljivost kod donošenja odluka, prekide u radu od drugih ljudi, radnu atmosferu opterećenu interpersonalnim konfliktima, nedostatak podrške i pomoći kolega, nemogućnost napredovanja u struci, radni odnos na određeno vreme ili pretnju otkazom, kršenje sopstvenih normi i pravila ponašanja. Indeks profesionalnog stresa (OSI) zbir je celog modela i daje karakteristike i veličinu stresa na radnom mestu.

Rezultati ovog rada pokazali su da ukupan nivo profesionalnog stresa od 40 i više dovodi do

izrazitog porasta sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska u ispitivanoj grupi. Mogući patogenetski mehanizmi, na ovaj način izazvanog povećanja krvnog pritiska, jesu hiperaktivnost adrenergičkog nervnog sistema, povećana koncentracija cirkulišućih kateholamina i nadbubrežnih steroida, povećana aktivnost sistema renin–angiotenzin–aldosteron, povećana produkcija slobodnih radikala, poremećena sekrecija serotonina ili promene vazopresinskih receptora pod uticajem profesionalnih stresora [6].

Rezultati ovog rada ukazuju na visoku povezanost između prisustva profesionalnih stresora i umanjena radne sposobnosti. Ovakvi rezultati su u saglasnosti sa rezultatima drugih autora koji su istraživali problem odsustva sa posla i ukazali na velike finansijske gubitke zbog odsustvovanja s posla i da se različitim antistres intervencijama oni mogu ublažiti [7,8].

### Zaključak

Radnici oboleli od arterijske hipertenzije na svojim radnim mestima bili su izloženi statistički značajno većim nivoima ukupnog indeksa stresa i stresora iz grupa: *Visoki zahtevi posla*, *Konfliktnost*, *Podopterećene* i *Vremenski limit* u odnosu na zdrave radnike.

Utvrđena je pozitivna i statistički značajna korelacija između indeksa ukupnog nivoa profesionalnog stresa i sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska. Kod osoba sa arterijskom hipertenzijom ukupan indeks profesionalnog stresa preko 40 dovodi do izrazitog porasta sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska.

Radnici oboleli od arterijske hipertenzije statistički značajno veći broj dana tokom godine su bili na bolovanju i češće ostvarivali pravo na odlazak u invalidsku penziju u odnosu na zdrave radnike, pri čemu se parametri privremene i trajne radne nesposobnosti povećavaju sa povećanjem ukupnog nivoa indeksa profesionalnog stresa. Rezultati ovog istraživanja ukazuju da stres na radnom mestu predstavlja značajan faktor u bržem nastajanju arterijske hipertenzije i umanjenu radne sposobnosti izloženih radnika.

### Literatura

1. Jovanović J, Stefanović V, Stanković DN, Bogdanović D, Kocić B, Jovanović M, et al. Serum lipids and glucose disturbances at professional drivers exposed to occupational stressors. *Cent Eur J Public Health* 2008;16(2):54-8.
2. Jovanović J, Jovanović M. Occupational stress and arterial hypertension. *Med Pregl*. 2004;57(3-4):153-8.
3. Stefanović V, Jovanović J, Jovanović M. Uticaj profesionalnog stresa na lipidni status vozača u drumskom saobraćaju. *Med Pregl*. 2010;62(1-2):57-61.
4. Helm D, Laussmann D, Eis D. Assessment of environmental and socio-economic stress. *Cent Eur J Public Health*. 2010;18(1):3-7.
5. Belkić K. The occupational stress index: an approach derived from cognitive ergonomics and brain research for clinical practice. Cambridge: International Science Publishing; 2003.
6. Chon KH. Accurate identification of periodic oscillations buried in white or colored noise using fast orthogonal search. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2001;48(6):622-9.
7. Klink JJ van der, Blonk RW, Schene AH, van Dijk FJ. Reducing long term sickness absence by an activating intervention in adjustment disorders: a cluster randomized controlled design. *Occup Environ Med*. 2003;60:429-37.
8. Delp L, Wallace SP, Geiger-Brown J, Muntaner C. Job stress and job satisfaction: home care workers in a consumer-directed model of care. *Health Serv Res*. 2010;45(4):922-40.

Rad je primljen 18. III 2013.

Recenziran 6. IX 2013.

Prihvaćen za štampu 19. IX 2013.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:11-12:497-501.





## SEMINAR ZA LEKARE U PRAKSI *SEMINAR FOR PHISICIANS*

Institute for Cardiovascular Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica, Serbia<sup>1</sup>  
University of Novi Sad, Medical Faculty, Novi Sad<sup>2</sup>

Seminar za lekare u praksi  
*Seminar for phisicians*  
UDK 616.127-005.8-073.97  
DOI: 10.2298/MPNS1312503I

### ELECTROCARDIOGRAPHIC SIGNS OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN LEFT BUNDLE BRANCH BLOCK

*ELEKTROKARDIOGARSKI ZNACI AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA U BLOKU LEVE GRANE*

Igor IVANOV<sup>1,2</sup>, Sonja BUGARSKI<sup>1</sup>, Jadranka DEJANOVIĆ<sup>1,2</sup>,  
Anastazija STOJŠIĆ MILOSAVLJEVIĆ<sup>1,2</sup>, Jasna RADIŠIĆ BOSIĆ<sup>1</sup> and Bojan VUJIN<sup>1,2</sup>

#### Summary

**Introduction.** Acute myocardial infarction is characterized by typical chest pain, electrocardiographic changes in terms of lesion and/or myocardial ischemia and increased cardiac enzymes. It is often difficult to make diagnosis in the presence of non-specific chest pain, the short duration of symptoms and electrocardiographic signs of a complete left bundle branch block. **Literature Review.** Many authors have tried to set the electrocardiographic criteria that can increase the possibility of correct diagnosis of acute myocardial infarction in such situations. The most widely used and recognized criterion is *Sgarbossa* scoring system that includes concordant ST segment elevation > 1 mm ST segment, discordant denivelation of ST segment > 1 mm in the leads V1-V3 and discordant ST segment elevation > 5 mm with acceptable sensitivity and specificity. In subsequent studies, the sensitivity and specificity increased by replacing the third criterion with ST/S ratio < -0.25. **Conclusion.** The knowledge of certain electrocardiographic signs in patients with acute coronary syndrome and left bundle branch block increases the chances of early diagnosis and the possibility of better and timely treatment.

**Key word:** Myocardial Infarction; Acute Disease; Bundle-Branch Block; Electrocardiography; Diagnosis; Early Diagnosis; Signs and Symptoms

#### Introduction

In case of a patient presenting with chest pain the task of physicians is to differentiate between two diagnoses - unstable angina pectoris or acute myocardial infarction in order to prescribe the optimal therapy in time. Acute myocardial infarction is defined by typical chest pain, signs of ischemia and/or myocardial lesions in electrocardiogram and elevated cardiac enzymes [1]. Since it takes several hours for the biomarkers of myocardial necrosis to increase, the exact number of hours depending on the required mark-

#### Sažetak

**Uvod.** Akutni infarkt miokarda karakterišu tipični bol u grudima, promene u elektrokardiogramu u smislu lezije i/ili ishemije miokarda i porast kardiospecifičnih enzima. Dijagnoza je često otežana pri nespecifičnim tegobama, kratkim vremenom od njihovog nastanka i elektrokardiografskim znacima kompletnog bloka leve Hisove grane. **Pregled literature.** Mnogi autori pokušali su da daju elektrokardiografske kriterijume koji bi u takvoj situaciji mogli sa većom sigurnošću da ukažu na dijagnozu akutnog infarkta miokarda. Najčešće korišćen i priznat jeste *Sgarbossa* scoring sistem koji uključuje konkordantnu elevaciju ST segmenta > 1 mm, denivelaciju ST segmenta > 1 mm u V1-V3 odvodima i diskordantnu elevaciju ST segmenta > 5 mm sa prihvatljivom senzitivnošću i specifičnošću. U kasnijim studijama je senzitivnost i specifičnost povećana zamenom trećeg kriterijuma sa ST/S odnosom < -0,25. **Zaključak.** Poznavanjem određenih elektrokardiografskih znakova kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom i blokom leve grane povećava se mogućnost rane dijagnoze a time i mogućnost bolje i pravovremene terapije.

**Ključne reči:** Infarkt miokarda; Akutno oboljenje; Blok Hisove grane; Elektrokardiografija; Dijagnoza; Rana dijagnoza; Znac i simptomi

ers, the clinical state and electrocardiogram are the basic guidelines for setting the initial diagnosis as well as the subsequent optimal reperfusion therapy. Electrocardiogram may indicate myocardial ischemia, but it can not explain the etiology because other myocardial diseases can also cause electrocardiographic changes and thus become a differential diagnostic problem [2]. The complete block of the left bundle branch (LBBB) largely complicates the interpretation of the electrocardiogram in patients with chest pain. Physicians are not always able to compare earlier electrocardiograms of patients, and therefore, they

### Abbreviations

LBBB – complete block of the left bundle branch  
 STEMI – acute myocardial infarction with ST - segment elevation  
 PCI – percutaneous coronary intervention

cannot know if the LBBB is new, or whether an acute myocardial infarction is hiding under a previously presented block.

The left ventricle activation lasts longer in the presence of LBBB and instead of the usual initial activation of the septum from left to right it goes the other way round. Thus, there is no Q wave, which is indicative of acute myocardial infarction. If there is still a Q wave in the leads V5V6, it indicates a high probability of the existence of myocardial infarction. In addition, changes in the ST segment and T wave occurring in LBBB make it impossible to recognize the characteristic signs of myocardial lesions and ischemia. The existing QS formation in the right precordial leads in this case does not involve the anterior wall scar. ST segment elevation is already normally present in the leads V1V4, which also makes the interpretation difficult.

Prevalence of LBBB in patients with suspected acute myocardial infarction is relatively low and varies from 1-9% [3/5]. According to the latest guidelines of the European Society of Cardiology, chest pain, followed by the new LBBB in the electrocardiogram, requires the same treatment as acute myocardial infarction with ST-segment elevation (STEMI) [6]. It is believed that a newly developed LBBB is "STEMI equivalent". Since reperfusion therapy carries risks, the need for this therapy in all patients with LBBB and chest pain must be carefully assessed. Studies have shown that a small number of patients with LBBB are diagnosed as having acute myocardial infarction [7-9].

Patients with LBBB and acute coronary syndromes are mostly elderly women, who have the pre-existing cardiovascular disease, high blood pressure and signs of heart failure compared to the patients without LBBB [3,10]. They are significantly more likely to develop adverse cardiovascular events such as death, myocardial infarction and revascularization over a long follow-up [10].

Studies have shown that patients with LBBB are less likely to receive reperfusion therapy, and if they do receive it, it takes longer to introduce it and the recommended therapy is administered less [4]. Taking into account that structural changes may be the reason for the appearance of LBBB, and that its presence is related to old age, bringing along a variety of chronic diseases and changes in the conductive system, it is believed that the LBBB is the marker of overall cardiac risk, not an independent factor of mortality and morbidity [3].

All this makes us teach our students even today that LBBB is "blind" for acute myocardial infarction. Is it really so?

### Literature Review

Wacker et al analyzed the number of electrocardiographic signs considered to be important for

the diagnosis of acute myocardial infarction in LBBB in 1978, which was followed by determining the localization of myocardial infarction by perfusion scan with thallium-201 [11,12]. They have concluded that a number of electrocardiographic changes (the combination of which has 67% sensitivity) are important for the diagnosis of myocardial infarction [13]:

1. ST segment elevation (54% sensitivity),
2. abnormal Q waves (31% sensitivity),
3. *Cabrera* sign (notching at 40 milliseconds in the upslope of the S wave in the lead V3 and V4 - 23% sensitivity)
4. an initial positivity in V1 lead and Q wave in V6 (sensitivity 20%, but 100% specificity for myocardial infarction of anteroseptal region)

Twenty years later, Sgarbosa et al analyzed the patients with LBBB and acute myocardial infarction included in the GUSTO-1 study where two modes of fibrinolytic therapy were compared [14]. Out of 26003 study patients, 131 had newly developed LBBB. In all patients the diagnosis of acute myocardial infarction was confirmed by the elevated values of myocardial necrosis biomarkers in addition to typical clinical and electrocardiographic signs. They made scoring system based on three electrocardiographic signs in the patients with acute myocardial infarction and LBBB. The combination of these three characters has the sensitivity of 78% and the specificity of 90% [14].

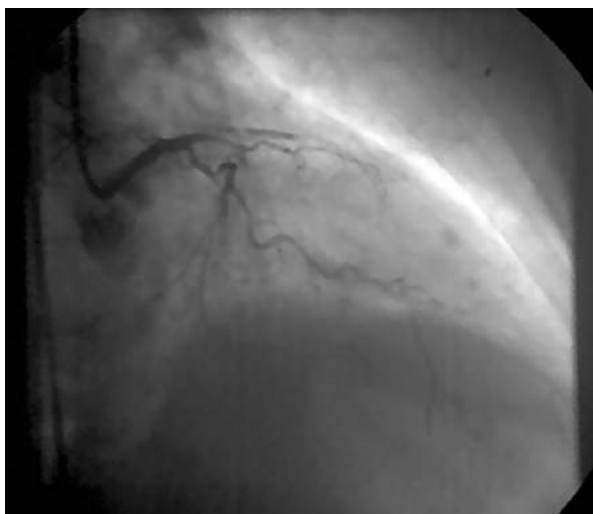
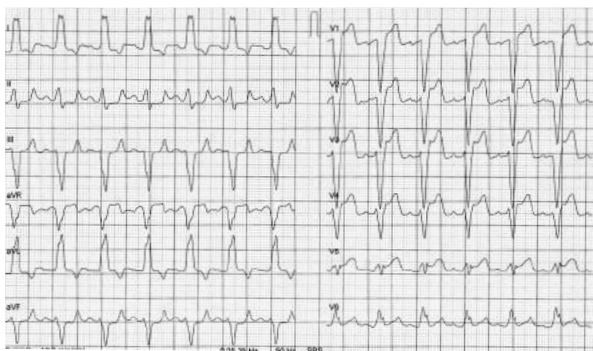
Sgarbosa criteria are (**Figure 1**):

1. ST segment elevation > 1 mm in the same direction with the QRS complex (concordant). This means that in the lead where ST elevation > 1 mm is recorded the sum of QRS complex must be positive. This criterion carries 5 points by itself, therefore it is sufficient for the diagnosis of acute myocardial infarction according to these criteria.
2. Denivelation of ST segment > 1 mm in the leads V1, V2 or V3. This criterion carries 3 points.
3. ST segment elevation > 5 mm, and the reverse of the QRS complex (discordant), carrying 2 marks.

It is believed that Sgarbosa criteria are most frequently used to diagnose acute myocardial infarction in the presence of LBBB in the electrocardiogram, although a large number of patients will have a false negative result due to the relatively low sensitivity. This is perhaps the reason why this scoring system, in spite of being most widely used and recognized, has not been included in recommendations.

Later studies have confirmed that the described criteria are highly specific for acute myocardial infarction, but have a much lower sensitivity [8,9]. Thus, a meta-analysis showed the specificity to be even 98% for the score higher than or equal to three Sgarbosa points but the sensitivity as low as 20%. For the score equal or higher than 2 points, the sensitivity ranged from 20 to 79% and specificity ranged from 61 to 100% [15].

Several other studies showed that Sgarbosa criteria had the sensitivity ranging from 44 to 79% and the specificity up to 90% if the sum of points



**Fig. 1.** Concordant ST segment elevation of +1 mm in the V5 lead and disconcordant ST segment elevation of +5 mm in V1V4 leads are recorded as a sign of acute myocardial infarction. Coronary angiography of the same patient indicates the occlusion of left anterior descending artery.

**Slika 1.** Regstruje se konkordantna elevacija ST segmenta do +1 mm u V5 odvodu uz diskordantnu elevaciju ST segmenta do +5 mm V1V4 kao znak akutnog infarkta miokarda. Koronarografski nalaz kod istog bolesnika koji ukazuje na okluziju prednje descendentne arterije.

was higher than or equal to three. If the sum of points was 2, the specificity was 80% [14,16,17].

Smitt et al. went one step further in their attempt to increase the sensitivity of this scoring system with additional electrocardiographic criteria. Their main objection to previous studies was that the patients were diagnosed on the basis of positive markers of myocardial necrosis and thus could not be divided into groups with STEMI and non Q myocardial infarction. They, unlike the previous studies, did not use cardiac-specific enzymes for the diagnosis of acute myocardial infarction, but coronary angiography was performed in all. They hypothesized that the change in the third component of Sgarbossa criteria would enhance the specificity and sensitivity. Namely, the absolute value is less correct than the proportion. In this study the ratio of the amplitude of ST elevation in relation to associated S cog (ST/S ratio) of  $< -0.25$ ,

measured in only one lead, is a significantly better sign of acute myocardial infarction. Having replaced the third rule (excessive ST segment elevation greater than 5 mm) in Sgarbossa criteria, it provides the sensitivity of 91% and the specificity of 90% [18].

Literature gives the following signs as electrocardiographic signs of myocardial infarction in LBBB [19]:

1. *Cabrera* sign – notching at 40 milliseconds in the upslope of the S wave in lead V3 and V4, which has a low sensitivity of 26% but a relatively good specificity of 86% [20,21].

2. *Chapman* sign – notching in the ascending limb of the R wave in D1, aVL or V6, which has very low sensitivity of only 3% and the specificity of 92% [22].

The following changes in the electrocardiogram can be recorded as additional signs:

1. Deep negative T waves in the leads with predominant negative sum of the QRS complex (V1V3 leads) may indicate ischemia or non Q-wave myocardial infarction.

2. The presence of QS formation in the leads DI, V5 and V6 or in the leads DII, DIII, and Vf can indicate myocardial infarction.

3. Positivisation of previously negative T waves may raise suspicion of ischemia but can not confirm its presence.

4. Myocardial infarction may be suspected if a new S cog appears in the lateral leads (DI, aVL, V6) in the patients who have already had LBBB.

Neeland and colleagues [23] have proposed an algorithm for patients with suspected acute myocardial infarction and LBBB (old or newly developed). In the presence of hemodynamic instability or signs of heart failure, these patients are immediately referred to percutaneous coronary intervention (PCI), which is the treatment of choice, or if it can not be done, fibrinolytic therapy is administered. In case of clinical stability of patients, Sgarbossa criterion is taken into consideration in terms of concordant ST segment elevation on the electrocardiogram. If it is present, it is considered to be the "equivalent" of STEMI and reperfusion therapy (PCI or fibrinolytic therapy) is applied. If no signs of concordant elevation on the electrocardiogram are seen, immediate echocardiography and/or the serial biomarkers of myocardial necrosis have to be done. In this way, the patients are divided into those with STEMI, non Q myocardial or unstable angina pectoris, i.e. acute coronary syndrome is excluded.

## Conclusion

In acute myocardial infarction, complete block of the left bundle branch in the electrocardiogram (newly developed or old) is a major diagnostic problem in patients with acute coronary syndrome. A large number of patients are not diagnosed with acute myocardial infarction, and it is of great importance to define the electrocardiographic criteria



that could certainly suggest the correct diagnosis and thus affect the timely treatment. The most commonly used sign is the presence of concordant ST

segment elevation  $> 1$  mm, which is a part of Sgarbossa scoring system that gives the acceptable sensitivity and specificity.

### References

1. Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, Simoons M, Chaitman B, White H. The Writing Group on behalf of the joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the universal definition of myocardial infarction: third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2.
2. Ivanov I, Dejanović J, Ivanov O, Petrović M, Jung R, Panić G. Mioperikarditi: dijagnostičke dileme u odnosu na akutni infarkt miokarda. *Med Pregl* 2013;66(9-10):396-400.
3. Stenstrand U, Tabrizi F, Lindback J, Englund A, Rosenqvist M, Wallentin L. Comorbidity and myocardial dysfunction are the main explanations for the higher 1-year mortality in acute myocardial infarction with left bundle-branch block. *Circulation* 2004;110:2551-67.
4. Go AS, Barron HV, Rundle AC, Omato JP, Avins AL. Bundle-branch block and in-hospital mortality in acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1998;129:690-7.
5. Newby KH, Pisano E, Krucoff MW, Green C, Natale A. Incidence and clinical relevance of the occurrence of bundle-branch block in patients treated with thrombolytic therapy. *Circulation* 1996;94:2424-8.
6. Steg G, James SK, Atar A, Badano LP, Blömmström-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-619.
7. Chang AM, Shofer FS, Tabas JA, et al. Lack of association between left bundle-branch block and acute myocardial infarction in symptomatic ED patients. *Am J Emerg Med* 2009;27:916-21.
8. Kontos MC, McQueen RH, Jesse RL, Tatum JL, Orna-to JP. Can myocardial infarction be rapidly identified in emergency department patients who have left bundle-branch block? *Ann Emerg Med* 2001;37:431-8.
9. Li SF, Walden PL, Marcilla O, Gallagher EJ. Electrocardiographic diagnosis of myocardial infarction in patients with left bundle branch block. *Ann Emerg Med* 2000;36:561-5.
10. Bansilal S, Aneja A, Mathew V, Reeder S, Smars P, Lennon R, et al. Long-term cardiovascular outcomes in patients with angina pectoris presenting with bundle branch block. *Am J Cardiol* 2011;107:1565-70.
11. Wacker FJ, Koen L, Busemann Sokole E, Samson G, Van der Schoot J, Durrer D. Thallium-201 scintigraphy in unstable angina pectoris. *Circulation* 1978;57:4.
12. Wacker FJ. The diagnosis of myocardial infarction in the presence of left bundle branch block. *Cardiol Clin*. 1987;5:393-401.
13. Wellens HJ. Acute myocardial infarction and left bundle-branch block: can we lift the veil? *N Engl J Med* 1996;334:528-9.
14. Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbagelata A, et al. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. Investigators. *N Engl J Med* 1996;334:481-7.
15. Tabas JA, Rodriguez RM, Seligman HK, et al. Electrocardiographic criteria for detecting acute myocardial infarction in patients with left bundle branch block: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2008;52:329-36.
16. Sgarbossa EB. Value of the ECG in suspected acute myocardial infarction with left bundle branch block. *J Electrocardiol* 2000;33(1):87-92.
17. Sgarbossa EB. Recent advances in the electrocardiographic diagnosis of myocardial infarction: left bundle branch block and pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:1370-9.
18. Smith SW, Dodd KW, Henry TD, Dvorak DM, Pearce LA. Diagnosis of ST-elevation myocardial infarction in the presence of left bundle branch block with the ST-elevation to S-wave ratio in a modified Sgarbossa rule. *Ann Emerg Med* 2012;60(6):766-76.
19. Shlipak MG, Lyons WL, Go AS, Chou TM, Evans T, Browner WS. Should the electrocardiogram be used to guide therapy for patients with left bundle-branch block and suspected myocardial infarction? *JAMA* 1999;281(8):714-9.
20. Cabrera E, Friedland C. Wave of ventricular activation in left bundle branch block with infarct: new electrocardiographic sign. *Gac Med Mex* 1953;83:273-80.
21. Théraulaz D, Zimmermann M, Meiltz A, Bloch A. Value of the 12-lead resting electrocardiogram for the diagnosis of previous myocardial infarction in paced patients *J Electrocardiol* 2007;40(6):496-503.
22. Chapman MG, Pearce ML. Electrocardiographic diagnosis of myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. *Circulation* 1957;16:558-71.
23. Neeland IJ, Kontos MC, de Lemos JA. Evolving considerations in the management of patients with left bundle branch block and suspected myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(2):96-100.

Rad je primljen 1. IX 2013.

Recenziran 15. IX 2013.

Prihvaćen za štampu 19. IX 2013.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:11-12:503-506.

Vojnomedicinska akademija, Beograd

Klinika za kardiologiju<sup>1</sup>Klinički centar Vojvodine, Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Novi Sad<sup>2</sup>Kliničko-bolnički centar Zemun, Klinika za internu medicinu, Zemun-Beograd<sup>3</sup>

Seminar za lekare u praksi

*Seminar for physicians*

UDK 618.2-06:616.1

DOI: 10.2298/MPNS1312507S

## KARDIOVASKULARNA OBOLJENJA TOKOM TRUDNOĆE I POROĐAJA

### *CARDIOVASCULAR DISEASES DURING PREGNANCY AND DELIVERY*

Zoran STAJIĆ<sup>1</sup>, Zdravko MIJAILOVIĆ<sup>1</sup>, Mirjana BOGAVAC<sup>2</sup>,  
Biljana LAZOVIĆ<sup>3</sup> i Maja STOJANOVIĆ<sup>1</sup>

#### Sažetak

**Uvod.** Kardiovaskularna oboljenja predstavljaju danas vodeći uzrok maternalnog morbiditeta i mortaliteta u savremenoj akušerskoj praksi. **Fiziološki adaptirani mehanizmi kardiovaskularnog sistema u trudnoći.** U trudnoći se normalno odvijaju fiziološke adaptivne promene kardiovaskularnog sistema koje kod trudnica sa preegzistentnim ili stečenim kardiovaskularnim oboljenjem mogu značajno doprineti pogoršanju kliničkog kardiološkog statusa. Najvažniji adaptivni mehanizmi su povećanje volumena cirkulišuće krvi, smanjenje periferne vaskularne rezistencije i smanjenje koloidno-onkotskog pritiska plazme. **Najčešća oboljenja kardiovaskularnog sistema u trudnoći.** Zbog navedenih promena, kod trudnica se javljaju: tahikardija, palpitacije i periferni edemi. Maternalno savetovanje je obavezno kod svih trudnica s ciljem smanjenja maternalnog morbiditeta i mortaliteta. Najvažniji prediktori maternalnog mortaliteta kod trudnica sa kardiovaskularnim oboljenjem su težina plućne hipertenzije, hemodinamički značaj valvularnih lezija, cijanoza i funkcionalni status srčane insuficijencije. Kardiovaskularne bolesti kod trudnica mogu biti urođene ili stečene. Najčešće urođene srčane mane su atrijalni ili ventrikularni septalni defekti i perzistentni arterijski duktus. Ove mane se uglavnom dijagnostikuju i koriguju pre trudnoće, ili ostaju nekorigovane ukoliko hemodinamički nisu značajne. Najčešća stečena kardiovaskularna oboljenja tokom trudnoće: aritmije, ishemijska bolest srca, reumatska mitralna stenoza i insuficijencija, arterijska hipertenzija i disekcija aorte. **Zaključak.** U svim slučajevima trudnoće udružene sa kardiovaskularnim oboljenjem neophodno je rano prepoznavanje kardiovaskularnog oboljenja, pravovremena dijagnostika i upućivanje pacijentkinje u referentni centar sa multidisciplinarnim pristupom specijalista iskusnih u vođenju visokorizičnih trudnoća i porođaja, s ciljem prevencije maternalnog mortaliteta.

**Ključne reči:** Kardiovaskularna oboljenja; Trudnoća; Porođaj; Maternalni mortalitet; Kardiovaskularne komplikacije u trudnoći; Fiziološka adaptacija; Tahikardija; Edemi; Rana dijagnoza

#### Uvod

Kardiovaskularna oboljenja tokom trudnoće i porođaja su vodeći uzrok maternalnog morbiditeta i mortaliteta u Evropi, Severnoj Americi i Austr-

#### Summary

**Introduction.** Nowadays, cardiovascular diseases are the leading cause of maternal morbidity and mortality in the current obstetric practice. **Physiologically Adapted Mechanisms of the Cardiovascular System in Pregnancy.** It is normal that during pregnancy some physiological adaptive changes of the cardiovascular system occur and they may contribute to the deterioration of the clinical cardiac status of a patient with preexisting or acquired cardiovascular disease. The most prominent adaptive mechanisms include the increase of circulating blood volume, decrease of peripheral vascular resistance and decrease of plasma colloid-oncotic pressure. **Most Frequent Diseases of the Cardiovascular System in Pregnancy.** Due to these changes, pregnant women are prone to tachycardia, palpitations and peripheral edema. Maternal counseling is obligatory for each pregnant woman in order to decrease the maternal morbidity and mortality. The most important predictors of maternal mortality for pregnant women with cardiovascular diseases are severity of pulmonary hypertension, hemodynamic significance of valvular lesion, cyanosis and functional status in heart failure. Cardiovascular diseases in pregnant women may be congenital or acquired. The most frequent congenital cardiac diseases are atrial and ventricular septal defects as well as persistent ductus arteriosus. These diseases are mainly diagnosed and corrected before the pregnancy, or left untreated if hemodynamically insignificant. The most frequent acquired cardiovascular diseases during pregnancy include arrhythmias, ischemic heart disease, rheumatic mitral stenosis and insufficiency, arterial hypertension and aortic dissection. **Conclusion.** In all cases of pregnancy associated with cardiovascular diseases, early recognition of cardiovascular disease is crucial, as well as correct diagnosis and referral to a tertiary centre equipped for a multidisciplinary approach of specialists experienced in high-risk pregnancies and deliveries in order to prevent maternal mortality.

**Key words:** Cardiovascular Diseases; Pregnancy; Delivery, Obstetric; Maternal Mortality; Pregnancy Complications, Cardiovascular; Adaptation, Physiological; Tachycardia; Edema; Early Diagnosis

liji [1]. Uzrok za porast maternalnog morbiditeta i mortaliteta je i sve veći broj starijih trudnica, kao i trudnica koje su prethodno podvrgnute korektivnim operacijama urođenih valvularnih srčanih mana [2].

**Skraćenice**NYHA – *New York Heart Association*

PHT – plućna hipertenzija

PPCM – peripartalna kardiomiopatija

Cilj ovog rada je prikaz fizioloških adaptivnih mehanizama kardiovaskularnog sistema tokom trudnoće i porođaja, kao i najčešćih i najvažnijih kardiovaskularnih oboljenja koje komplikuju trudnoću i porođaj i doprinose povećanju maternalnog morbiditeta i mortaliteta.

**Fiziološki kardiovaskularni adaptivni mehanizmi tokom trudnoće i porođaja**

Najvažniji adaptivni odgovor kardiovaskularnog sistema u trudnoći je povećanje volumena cirkulišuće krvi za oko 30–40%. Porast volumena cirkulišuće krvi započinje od 6. nedelje gestacije i dostiže vrhunac između 20. i 24. nedelje gestacije, nakon čega se održava nepromenjen do kraja trudnoće. Paralelno se povećava i minutni volumen srca, u početku kao posledica povećanja udarnog volumena a kasnije kao posledica povećanja srčane frekvencije. Minutni volumen srca varira u zavisnosti od pozicije gravidnog uterusa, posebno u odmaklom stadijumu trudnoće, kada gravidni uterus pritiskom na donju šuplju venu smanjuje venski priliv u desno srce, tako da se pri uspravnom položaju trudnice može smanjiti i do 25% [3].

Drugi važan adaptivni odgovor je smanjenje periferne vaskularne rezistencije tokom trudnoće. Smanjenje opterećenja je posledica i oslobađanja vazodilatatornih prostaglandina i azot-monoksida (NO) u sistemsku cirkulaciju iz gravidnog uterusa. Osim toga, postoji i smanjen odgovor na noradrenalin i angiotenzin II tokom trudnoće. Periferna vazodilatacija vodi do smanjenja krvnog pritiska tokom prvog i drugog trimestra, a kasnije dolazi do aktivacije sistema renin-angiotenzin i produkcije vazopresina koji povećava volumen plazme. Osim navedenog, dolazi i do smanjenja koloidno-onkotskog pritiska plazme za 10–15%, što olakšava transudaciju tečnosti i nastanak perifernih edema kao i intersticijskog plućnog edema tokom trudnoće [2,3].

U **Tabeli 1** dat je sumarni prikaz svih adaptivnih promena kardiovaskularnog sistema u trudnoći.

Tokom porođaja se takođe događaju važne i brze hemodinamičke promene. Bol i anksioznost doprinose povećanju srčane frekvencije kao i sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska. Kontraksije uterusa dodatno doprinose porastu srčane frekvencije, kao i povećanju krvnog volumena preraspodelom krvi iz uterusa u sistemsku cirkulaciju. Prvi i drugi stadijum porođaja je povezan sa dodatnim povećanjem minutnog volumena srca za oko 15% do čak 50%. Treći stadijum porođaja je udružen sa povišenim rizikom od nastanka plućnog edema i zahteva pažljiv monitoring kod trudnica sa kardiovaskularnim oboljenjima. Neposredno nakon porođaja, autotransfuzija krvi iz kontra-

hovanog uterusa označava dodatni rizik od daljeg porasta minutnog volumena srca, koji traje do sat vremena nakon porođaja, nakon čega se brzo smanjuje [2,3].

**Kardiološki nalaz tokom trudnoće**

Karakterističan kardiološki nalaz kod trudnica je posledica hiperdinamičkog stanja, kao što su snažan periferni puls, treći srčani ton, sinusna tahikardija i periferni edemi. Auskultatorno je prisutan sistolni ejekcioni šum nad celim prekordijumom kod oko 90% trudnica. Elektrokardiografski se registruju česte supraventrikularne i ventrikularne ekstrasistole, depresija ST-segmenta i inverzija T-talasa u inferolateralnim odvodima [4].

**Pristup kardiovaskularnim oboljenjima tokom trudnoće i porođaja**

Žene sa poznatim kardiovaskularnim oboljenjem pre potencijalne trudnoće treba da obavje savetovanje sa svojim ginekologom o mogućim rizicima i komplikacijama tokom trudnoće i porođaja. U savetovanju je potrebno uključiti i akušera sa iskustvom u vođenju visokorizičnih trudnoća i kardiologa sa iskustvom u lečenju kardiovaskularnih oboljenja kod trudnica. Žene sa urođenim srčanim manama imaju povišen rizik od rađanja deteta sa urođenim srčanim manama i kod njih je obavezan dopunski fetalni ehokardiografski pregled [5].

Bezbednost i ishod trudnoće u najvećoj meri zavise od prisustva i stepena težine plućne hipertenzije, cijanoze, hemodinamske težine valvularnih lezija i simptoma i znakova srčane insuficijencije izražene u *New York Heart Association* (NYHA) funkcionalnom statusu. Savetovanje i koncept maternalnog rizika podrazumeva upoznavanje trudnice sa mogućim rizikom i komplikacijama tokom trudnoće od samog začeća do porođaja [6]. U **Tabeli 2** dat je pregled kardiovaskularnih prediktora rizika i komplikacija tokom trudnoće. Cilj savetovanja trudnica je smanjenje maternalnog morbiditeta i mortaliteta, što podrazumeva individualnu multidisciplinarnu procenu rizika i mogućih komplikacija tokom trudnoće i porođaja, kako za trudnicu tako i za plod.

**Etiologija kardiovaskularnih oboljenja tokom trudnoće**

Kardiovaskularne bolesti kod trudnica mogu biti urođene ili stečene. Najčešće urođene srčane mane su atrijalni ili ventrikularni septalni defekti i perzistentni arterijski duktus. Ove mane se uglavnom dijagnostikuju i koriguju pre trudnoće ili ostaju nekorigovane ukoliko nisu hemodinamske značajne. Najčešća stečena kardiovaskularna oboljenja obuhvataju ishemijsku bolest srca, reumatska oboljenja srčanih zalistaka, arterijsku hipertenziju i disekciju aorte. Socijalni trend trudnoća u sve starijem životnom dobu koji prati napredak u

**Tabela 1.** Fiziološki adaptivni mehanizmi kardiovaskularnog sistema tokom trudnoće  
**Table 1.** *Physiological adaptive mechanisms of the cardiovascular system during pregnancy*

Minutni volumen/ <i>Cardiac output</i>	↑↑↑ do/up to 40%
Udarni volumen/ <i>Stroke volume</i>	↑↑
Srčana frekvencija/ <i>Heart rate</i>	↑↑↑ do up to 20 otkucaja/min/beats/min
Krvni pritisak/ <i>Blood pressure</i>	↑↑ u prvom i drugom trimestru/ <i>in second and third trimester</i>
Centralni venski pritisak/ <i>Central venous pressure</i>	Nepromenjen/ <i>Unchanged</i>
Plućni kapilarni wedge pritisak/ <i>Pulmonary capillary wedge pressure</i>	Nepromenjen/ <i>Unchanged</i>
Sistemska vakularna rezistencija/ <i>Systemic vascular resistance</i>	↓↓↓
Koloidno-osmotski pritisak plazme/ <i>Plasma colloid-oncotic pressure</i>	↓↓ za/by 10-15%

reproduktivnoj medicini i tehnologiji, dovodi sve češće do trudnoća kod pacijentkinja sa prisutnim kardiovaskularnim oboljenjima. Sve veća inciden-cija gojaznosti i šećerne bolesti kao posledica pro-mene životnih navika, takođe su važni dodatni faktori rizika za pojavu ishemijske bolesti srca kod trudnica [3,4].

### Najčešća kardiovaskularna oboljenja tokom trudnoće i porođaja

#### Plućna hipertenzija

Plućna hipertenzija (PHT) može biti primarna ili češće sekundarna kao posledica plućnih obolje-nja, kao i urođenih ili stečenih valvularnih srčanih mana. Opasnost za trudnicu sa PHT je u fiksnoj plućnoj vaskularnoj rezistenciji i nemogućnosti da se poveća plućni protok u skladu sa minutnim vo-lumenom srca, što vodi ka nastanku refraktorne hipoksemije. U Ajzenmengerovom sindromu, koji označava reverziju levo-desnog ka desno-levom šantu, smanjenje periferne vaskularne rezistencije pogoršava desno-levi šant, što vodi ka produblji-vanju cijanoze i hipoksemije. Zbog toga je neop-hodno preduprediti perifernu vazodilataciju i hi-potenziju adekvatnom nadoknadom tečnosti [7].

Tokom prethodne decenije uvedene su novije strategije lečenja PHT, usavršena je dijagnostika uzroka PHT, uveden je multidisciplinarni pristup dijagnostici i lečenju, što je sve dovelo do smanje-nja maternalnog mortaliteta za 17-33% [8]. Uprkos svemu navedenom, maternalni mortalitet je i dalje visok i trudnoća je kontraindikovana u PHT. To

podrazumeva aktivno savetovanje pacijentkinja sa PHT protiv planiranja i/ili održavanja trudnoće. Kod žena koje ostanu trudne i odbiju prekid trud-noće, neophodna je hospitalizacija, odmaranje u postelji, terapija kiseonikom, trombopofilaksa i primena antagonista endotelina, sildenafil ili prostaciklina sve vreme trudnoće. Nema dokaza koji favorizuju porođaj carskim rezom u odnosu na va-ginalni, kao ni metodu anestezije [2]. Trudnice i porodilje sa PHT treba lečiti u odeljenjima inten-zivne nege sa stalnim intraarterijskim monitorin-gom pritiska i oksimije, venskim pristupom i mul-tidisciplinarnim timom specijalista iskusnih u ovoj oblasti. Treba izbegavati hipovolemiju, sistemsku vazodilataciju i acidozu i treba biti oprezan pri primeni regionalne anestezije i oksitocina. Najve-ća smrtnost ovih pacijentkinja je neposredno na-kon porođaja do prve postpartalne nedelje [4,5]. Tromboembolijske komplikacije i hemoragije kod ovih pacijentkinja takođe značajno doprinose vi-sokom mortalitetu.

#### Peripartalna kardiomiopatija

Peripartalna kardiomiopatija (PPCM) je speci-fična kardiomiopatija nepoznatog uzroka, koja se javlja u peripartalnom periodu kod trudnica bez preegzistentnog kardiovaskularnog oboljenja sa visokim mortalitetom (~15%). Može da nastane od poslednjeg meseca trudnoće do 5 meseci nakon porođaja. Faktori rizika za PPCM obuhvataju više-rotkinje, starije životno doba, multiple trudnoće, preeklampsiju, gestacionu i preegzistentnu hiper-tenziju [9]. Klinički se manifestuje kao dilatativna

**Tabela 2.** Nezavisni kardiovaskularni prediktori maternalnog morbiditeta i mortaliteta  
**Table 2.** *Independent cardiovascular predictors of maternal morbidity and mortality*

- Prethodni kardiovaskularni događaj ili šlog/*Previous cardiovascular event or stroke*
- Prethodne aritmije/*Previous arrhythmias*
- Srčana insuficijencija NYHA klasa II i više/*Heart failure NYHA class II or more*
- Cijanoza/*Cyanosis*
- Mitralna stenoza i/ili obstrukcija izlaznog trakta leve komore  
 • *Mitral stenosis and/or left ventricle outflow tract obstruction*
- Sistolna disfunkcija leve komore/*Left ventricle systolic dysfunction*



kardiomiopatija sa simptomima i znacima kongestivne srčane insuficijencije uz čestu pojavu sistemskog i plućnog tromboembolizma. Suspektni simptomi PPCM su pojava dispnee i kongestije u poslednjem mesecu trudnoće. Dijagnozu PPCM potvrđuje ehokardiografski pregled i nalaz sistolne disfunkcije leve komore tokom peripartalnog perioda. Lečenje obuhvata hospitalizaciju, ležanje u postelji, odmor, terapiju kiseonikom, primenu diuretika, vazodilatatora i postpartalno inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE) (kontraindikovani u trudnoći). U najtežim slučajevima može biti neophodna i primena inotropnih lekova, intraortne balon pumpe i mehaničkih suportivnih aparata u levoj srčanoj komori. U teškoj sistolnoj disfunkciji (ejekciona frakcija leve komore – LVEF < 35%) se preporučuje i antikoagulantna terapija radi prevencije sistemskog tromboembolizma [10].

Kod žena koje prebole PPCM rizik od relapsa ovog oboljenja i daljeg pogoršanja rezidualne srčane funkcije tokom sledeće trudnoće je veoma visok, o čemu je potrebno savetovanje i informisanje pacijentkinje o kontraindikovanu za narednu trudnoću [11].

#### *Valvularna oboljenja*

Mitralna stenoza reumatske etiologije je najčešća stečena valvularna srčana mana kod trudnica. Adaptivne promene kardiovaskularnog sistema u trudnoći mogu dovesti do značajnih hemodinamičkih promena zbog čega ovu manu trudnice loše tolerišu. Tahikardija se posebno loše toleriše jer smanjuje dijastolno punjenje leve komore i dovodi do smanjenja udarnog volumena. Povišeni pritisak u levoj pretkomori kod trudnica sa mitralnom stenozom doprinosi njihovoj sklomosti ka razvoju plućne kongestije i akutnog plućnog edema. Rizik od nastanka akutnog plućnog edema je najveći neposredno nakon porođaja zbog autotransfuzije krvi iz kontrahovanog uterusa [12]. Umereno teška – do teška nekorigovana mitralna stenoza je kontraindikacija za trudnoću. Kod blage do umereno teške mitralne stenozе, trudnoća je rizična ali moguća; potrebne su redovne ehokardiografske kontrole tokom čitave trudnoće. Beta-blokatori su indikovani za kontrolu srčane frekvencije i ekstrasistola, a u slučaju nastanka tahiaritmije apsoluta potrebna je medikamentna konverzija primenom digoksina i/ili beta blokatora, a u slučaju hemodinamičke nestabilnosti i elektrokonverzija. U slučaju teške mitralne stenozе tokom trudnoće čiji se simptomi ne mogu adekvatno kupirati medikamentno, indikovana je perkutana valvuloplastika balonom koja ima značajno manji broj komplikacija i smrtnost (< 1%) u odnosu na otvorenu hiruršku korekciju mane tokom trudnoće (smrtnost je ~5%) [4,5].

Mitralna i aortna regurgitacija se tokom trudnoće dobro tolerišu zbog smanjenja periferne vaskularne rezistencije i naknadnog opterećenja, kao i tahikardije koja skraćuje trajanje dijastole a samim tim i volumen regurgitacije.

Aortna stenoza je najčešće urođena valvularna bolest kod trudnica sa bikuspidnom aortnom valvulom. Za tačnu procenu težine aortne stenozе potreban je ehokardiografski pregled, a zbog hiperdinamičke cirkulacije precizniji parametar za procenu težine mane je izračunavanje površine aortnog ušća umesto maksimalne brzine protoka i gradijenta pritiska [13]. Trudnice sa aortnom stenozom loše tolerišu gubitak krvi i tahikardiju. Osnovni principi lečenja obuhvataju prevenciju hipotenzije, deplecije volumena i porođaj carskim rezom. Primena oksitocina je kontraindikovana jer može dovesti do teške hipotenzije i pogoršanja kardijalnog statusa. Umereno teška i teška aortna stenoza su kontraindikacije za trudnoću pre korekcije mane [13].

#### *Urođene srčane mane*

Najčešće urođene srčane mane su acijanozne: atrijalni i ventrikularni septalni defekti i perzistenti duktus arteriozus. Ukoliko imaju mali levo-desni šant dobro se tolerišu tokom trudnoće, ukoliko postoji značajan šant ili reverzija šanta (Ajzenmengerov sindrom) trudnoća je kontraindikovana. Cijanozne kompleksne srčane mane su značajno ređe, a u poslednje vreme kao posledica bolje dijagnostike i usavršavanja operativnih tehnika, u slučaju uspešne korekcije mane u dečjem dobu omogućeno je normalno preživljavanje, odrastanje i normalna trudnoća [2,3,13].

#### *Veštačke srčane valvule i antikoagulantna terapija*

Poseban izazov u vođenju trudnoće zahtevaju pacijentkinje sa veštačkim mehaničkim srčanim valvulama kod kojih je neophodna hronična primena antikoagulantne terapije. Varfarin, koji je standard oralne antikoagulantne terapije u trudnoći, ima ograničenu primenu zbog teratogenog dejstva, zbog čega je kontraindikovan u prvom trimestru trudnoće kada ga je potrebno zameniti niskomolekularnim heparinom [4]. Nakon toga, varfarin se može uključiti u terapiju tokom drugog i trećeg trimestra u dozama do 5 mg, uz redovno praćenje INR. Deset dana pre porođaja varfarin je potrebno ponovo isključiti iz terapije i uvesti niskomolekularni heparin čije davanje se zaustavlja 12–24 h pre porođaja, a nakon 12–24 h od porođaja se ponovo uvodi u terapiju. Varfarin se ponovo uključuje u terapiju između 5. i 7. dana postpartalno. Rizik od tromboze valvule je manji kod veštačke valvule na aortnoj poziciji u odnosu na mitralnu poziciju [5]. Takođe je ovde potrebno istaći da je kod pacijentkinja koje planiraju trudnoću i kod kojih je potrebna hirurška korekcija valvularnih mana srca bolja ugradnja bioloških valvula čime se izbegavaju rizici i komplikacije antikoagulantne terapije, što treba uvek imati u vidu kod pacijentkinja u reproduktivnom periodu.

#### *Profilaksa endokarditisa*

Prema aktuelnim preporukama evropskih i američkih kardioloških udruženja, antibiotska profi-

laksa infektivnog endokarditisa je indikovana prilikom porođaja kod trudnica sa veštačkim mehaničkim valvulama, nekorigovanim urođenim cijanoznim valvularnim manama kao i kod pacijentkinja koje su prethodno prebolele infektivni endokarditis [14,15]. Primenjuju se amoksicilin i gentamicin, a kod trudnica sa veštačkim valvulama i/ili alergijom na penicilin – vankomicin i gentamicin neposredno pre porođaja. Navedeni protokol se primenjuje takođe i tokom čitave trudnoće prilikom eventualnih invazivnih stomatoloških, gastroenteroloških i urogenitalnih dijagnostičkih i/ili terapijskih procedura kod trudnica [14].

#### *Ishemijska bolest srca*

Prevalenca ishemijske bolesti srca kod trudnica se tokom poslednjih decenija značajno povećala pre svega kao rezultat povećanja starosnog doba trudnica i sve veće zastupljenosti gojaznosti i šećerne bolesti. Učestalost akutnog infarkta miokarda kod trudnica je 3–4 puta veća u odnosu na žene istog životnog doba van trudnoće. Rizik od akutnog infarkta miokarda kod trudnica > 40 godina je 30 puta veći u odnosu na trudnice < 20 godina starosti [4]. Nezavisni faktori rizika takođe obuhvataju višerotkinje, hipertenziju i pušenje duvana. Osim koronarne ateroskleroze kao vodećeg faktora u nastanku akutnog infarkta miokarda, značajni su i drugi faktori koji predisponiraju nastanak koronarne tromboze i disekcije (15–25%) kao mehanizma nastanka akutnog infarkta miokarda [5]. Potvrdu dijagnoze akutnog infarkta miokarda daju elektrokardiogram i porast troponina čije se vrednosti tokom trudnoće normalno ne menjaju [16]. Koronarografija u trudnoći nije kontraindovana i ne treba je odlagati. Perkutane koronarne intervencije su metode izbora u lečenju akutnog infarkta miokarda u odnosu na trombolitičku terapiju koja je relativno kontraindovana. Aspirin, klopidogrel i beta blokatori su indikovani u sekundarnoj prevenciji i njihova primena je bezbedna tokom trudnoće. Klopidogrel treba nakon konsultacije sa kardiologom isključiti iz terapije najmanje 7 dana pre regionalne anestezije i porođaja. Važno je napomenuti da su statini kontraindovani u trudnoći zbog teratogenog dejstva (fetalne malformacije centralnog nervnog sistema i ekstremiteta) [2,3,13].

#### *Disekcija aorte*

Akutna aortna disekcija u trudnoći je potencijalno fatalna komplikacija i za majku i za plod. Prema podacima britanskog akušerskog registra, u periodu od 2003. do 2005. godine, 14% maternalnog mortaliteta bilo je uzrokovano akutnom aortnom disekcijom [1]. Faktori rizika za nastanak aortne disekcije obuhvataju bolesti vezivnog tkiva (Marfanov sindrom, Ehlers-Danlovov sindrom tip IV), urođene srčane mane (bikuspidna aortna valvula, Turnerov sindrom, koarktacija aorte) i hipertenziju. Trudnoća je takođe dodatni predisponirajući faktor rizika za nastanak aortne disekcije.

Tako je kod žena < 40 godina starosti, nađeno da je aortna disekcija u > 50% slučajeva bila povezana sa trudnoćom i da je nastala u toku odmakle trudnoće ili u ranom postpartalnom periodu [17]. Simptomi aortne disekcije u vidu oštrog, cepajućeg bola u grudnom košu se pak često previde u trudnoći, tako da je često i odlaganje pravovremene terapije sa povećanjem mortaliteta za 1% sa svakim satom odlaganja hirurške intervencije. Prema studijama obdukcijских nalaza, 1/3 umrlih trudnica su bile gojazne i imale su antemortem nedijagnostikovani Marfanov sindrom [4].

Lečenje akutne aortne disekcije zahteva hitnu hospitalizaciju na odeljenju intenzivne nege i brzo snižavanje krvnog pritiska primenom beta-blokatora i nitrata na vrednosti < 120/80 mm Hg. U slučaju akutne disekcije tip A indikovana je hitna hirurška intervencija, dok je u slučaju disekcije tip B indikovana medikamentna terapija a hirurška intervencija prema istim indikacijama kao i van trudnoće [5].

#### *Marfanov sindrom*

Marfanov sindrom je autozomno-dominantno oboljenje sa karakterističnim habitusom, skoliozom kičme i dislokacijom očnih sočiva. U oko 80% slučajeva prisutne su i strukturne anomalije kardiovaskularnog sistema u vidu dilatacije aortnog korena, aortna disekcija i prolaps mitralne valvule. Trudnoća nosi petostruko povećanje rizika od aortne disekcije kod osoba sa Marfanovim sindromom, a rizik se dodatno povećava ukoliko je aortni koren dijametara > 4,5 cm. Preporuke za trudnice sa Marfanovim sindromom obuhvataju redovne ehokardiografske preglede svakih mesec dana tokom čitave trudnoće sa praćenjem dimenzija aortnog korena i uočavanjem eventualnih znakova disekcije, uz primenu beta-blokatora [2,3]. Kod pacijentkinja sa aortnim korenom > 4,5 cm neophodno je planirati trudnoću tek nakon hirurške intervencije na aortnom korenu. Kod pacijentkinja sa aortnim korenom < 4,5 cm moguća je trudnoća uz redovne ehokardiografske preglede i poseban oprez. Vaginalni porođaj sa epiduralnom anestezijom je moguć kod trudnica sa aortnim korenom < 4,5 cm, dok je kod trudnica sa aortnim korenom > 4,5 cm indikovani porođaj carskim rezom sa regionalnom anestezijom [4,5].

#### *Arterijska hipertenzija*

Arterijska hipertenzija je najčešće kardiovaskularno oboljenje prisutno kod oko 22% trudnica [18]. Hipertenzija u trudnoći se deli na preegzistentnu (hroničnu) i gestacionu (nastalu posle 20 nedelje gestacije). Preeklampsija je poseban oblik gestacione hipertenzije i javlja se u oko 1% trudnoća i u velikoj meri doprinosi maternalnom mortalitetu [19]. Tretman hipertenzije podrazumeva odmor i ležanje u kućnim uslovima, a preeklampsija zahteva hitnu hospitalizaciju. Zbog adaptivnih promena u trudnoći, krvni pritisak se i kod trudnica sa preegzistentnom hipertenzijom smanjuje prosečno za 10–15 mm Hg u prvoj polovini trudnoće

**Tabela 3.** Indikacije i bezbednosni profil antiaritmika u trudnoći  
**Table 3.** Indications and safety profile of antiarrhythmic drugs in pregnancy

Antiaritmik/ <i>Antiarrhythmic</i>	Lek izbora za/ <i>Drug of choice for</i>	Bezbednosni profil/ <i>Safety profile</i>
Adenozin/ <i>Adenosine</i>	PSVT/ <i>PSVT</i>	Bezbedan/ <i>Safe</i>
Amiodaron/ <i>Amiodarone</i>	Maligne ventrikularne aritmije <i>Malignant ventricular arrhythmias</i>	Samo za kratkotrajnu primenu <i>Only for temporary use</i>
Beta blokatori/ <i>Beta-blockers</i>	Ventrikularna ekstrasistolija <i>Premature ventricular contractions</i>	Bezbedni osim atenolola <i>Safe except atenolol</i>
Digoksin/ <i>Digoxin</i>	Atrijalna fibrilacija/ <i>Atrial fibrillation</i>	Bezbedan/ <i>Safe</i>
Lidokain/ <i>Lidocaine</i>	Ventrikularna tahikardija <i>Ventricular tachycardia</i>	Bezbedan/ <i>Safe</i>
Propafenon/ <i>Propafenone</i>	Atrijalna fibrilacija/ <i>Atrial fibrillation</i>	Nema podataka/ <i>No data</i>
Sotalol/ <i>Sotalol</i>	Ventrikularna ekstrasistolija <i>Premature ventricular contractions</i>	Bezbedan/ <i>Safe</i>
Verapamil/ <i>Verapamil</i>	Atrijalna ekstrasistolija <i>Premature atrial contractions</i>	Bezbedan/ <i>Safe</i>
Prokainamid/ <i>Prokainamide</i>	Atrijalna fibrilacija/ <i>Atrial fibrillation</i>	Bezbedan/ <i>Safe</i>
Flekainid/ <i>Phlekainide</i>	PSVT/ <i>PSVT</i>	Bezbedan/ <i>Safe</i>
DC kardioverzija <i>DC cardioversion</i>	VT/VF/ <i>VT/VF</i>	Bezbedno uz kontrolu fetalnog EKG <i>Safe with fetal ECG monitoring</i>
ICD/ <i>ICD</i>	Prevenција VT/VF <i>Prevention of VT/VF</i>	Bezbedno uz kontrolu fetalnog EKG <i>Safe with fetal ECG monitoring</i>

PSVT - paroksizmalna supraventrikularna tahikardija/*Paroxysmal supraventricular tachycardia*, VF - ventrikularna fibrilacija/*Ventricular fibrillation*, VT - ventrikularna tahikardija/*Ventricular tachycardia*, DC - direct current, EKG - elektrokardiogram/*Electrocardiogram*, ICD - implantabilni kardioverter defibrilator/*Implantable cardioverter defibrillator*

i pacijentkinje sa umerenom hipertenzijom u ovom periodu uglavnom ne zahtevaju medikamentni tretman [4,18]. Međutim, vrednosti sistolnog pritiska >160 mm Hg udružene su sa povišenim rizikom od intrakranijalne hemoragije trudnice, a vrednosti dijastolnog pritiska >110 mm Hg udružene su sa povišenim rizikom od abrupcije placente i intrauterine retardacije rasta ploda. Shodno ovome indikacije za primenu antihipertenzivne terapije kod trudnica sa gestacionom hipertenzijom su vrednosti krvnog pritiska >160/105 mm Hg, odnosno >140/90 mm Hg kod trudnica sa preegzistentnom hipertenzijom i prisutnim oštećenjem ciljnih organa [5]. Antihipertenzivi prvog izbora u trudnoći su metildopa i nifedipin, ali se mogu koristiti i beta blokatori (izuzev atenolola i metoprolola) i diuretici. ACE-inhibitori i sartani su kontaindikovani tokom trudnoće.

#### Aritmije

Palpitacije predstavljaju uobičajeni i jedan od najčešćih simptoma tokom trudnoće. Najpre je neophodno dijagnostikovati tip aritmije i ispitati da li je ona posledica pridruženog kardiovaskularnog oboljenja. Takođe je neophodno isključiti i sistemske uzroke aritmija: postojanje sepse, tromboembolizma ili poremećaja funkcije štitaste žlezde [20].

Pre započinjanja lečenja neophodno je utvrditi da li aritmija ima hemodinamički značaj i da li ti simptomi predstavljaju faktor rizika za trudnicu. Uvek treba imati u vidu i potencijalno proaritmogeno dejstvo antiaritmika pored teratogenog i toksičnog. U slučaju primene antiaritmika, treba primeti lek sa najboljim bezbednosnim profilom u najmanjoj efektivnoj dozi [2–5]. U Tabeli 3 su prikazani antiaritmici za najčešće aritmije, kao i njihov bezbednosni profil kod trudnica.

#### Zaključak

Kardiovaskularna oboljenja su najčešći uzrok maternalnog morbiditeta i mortaliteta u aktuelnoj akušerskoj praksi. Normalna trudnoća indukuje brojne fiziološke adaptivne promene kardiovaskularnog sistema koje u velikoj meri mogu dodatno uticati i pogoršati kardijalni status trudnica sa pridruženim kardiovaskularnim oboljenjem. Zbog toga trudnoću sa pridruženim urođenim ili stečenim kardiovaskularnim oboljenjem treba uvek smatrati visokorizičnom i ona zahteva stalno praćenje i multidisciplinarni pristup različitih specijalista iskusnih u ovoj oblasti (akušeri, kardiolozi, anesteziolozi i drugi) u referentnim ustanovama.

### Literatura

1. Lewis G. The confidential enquiry into maternal and child health (CEMACH). Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer 2003-2005. The Seventh report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. London: CEMACH; 2007.
2. Oakley C, Wames C, eds. Heart disease in pregnancy. London: Blackwell; 2007.
3. Nelson-Piency C. Handbook of obstetric medicine. 3rd ed. London: Informa Healthcare; 2006.
4. Lupton M, Oteng-Ntim E, Ayida G, Steer PJ. Cardiac disease in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:137-43.
5. Jarvis S. Cardiac diseases complicating pregnancy. *Anaesth Intensive Care Med* 2010;11:305-9.
6. Iyer GB, Durbridge J, Cox M. Management of the pregnant cardiac patient. *Trends Anaesth Crit Care* 2011;1:13-7.
7. Weiss BM, Zemp I, Selfert B, Hess OM. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic review from 1978-1996. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1650-7.
8. Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009;30:256-65.
9. Fett JD, McTiernan CF. Towards a unifying hypothesis for the pathogenesis of peripartum cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2011;153:1-3.
10. Elkayam U. Clinical characteristics of peripartum cardiomyopathy in the United States. *J Am Coll Cardiol* 2011; 88:659-70.
11. Fett JD, Fristoe KL, Welsh SN. Risk of heart failure relapse in subsequent pregnancy among peripartum cardiomyopathy mothers. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;109:34-6.
12. Desai DK, Adanlawo M, Naidoo DP, Moodley J, Kleinschmidt I. Mitral stenosis in pregnancy: a four-year experience at King Edward VIII Hospital, Durban, South Africa. *Br J Obstet Gynecol* 2000;107:953-8.
13. Steer PJ, Gatzoulis MA, Baker P, editors. Heart disease and pregnancy. London: RCOG Press; 2006.
14. The Task Force on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis of the European Society of Cardiology. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). *Eur Heart J* 2009;30:2369-413.
15. Prophylaxis against infective endocarditis: NICE clinical guidelines 64; March 2008. London: NICE; 2008. p. 61-2.
16. Shivvers SA, Wians FH, Keffer JH, Ramin SM. Maternal cardiac troponin I levels during normal labor and delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:122-7.
17. Zeebregts CJ, Schepens MA, Hameeteman TM, Morshuis WJ, de la Riviere AB. Acute aortic dissection complicating pregnancy. *Ann Thorac Surg* 1997;64:1345-8.
18. Ruys TP, Cornette J, Roos-Hesselink JW. Pregnancy and delivery in cardiac disease. *J Cardiol* 2013;61:107-12.
19. Mandić V, Miković Željko, Đukić M, Vasiljević M, Fili-monović D, Bogavac M. Evaluacija maternalnog cerebralnog protoka krvi kod preeklampsije. *Med Pregl* 2005;58(1-2):68-71.
20. Frishman WH, Elkayam U, Aronow WS. Cardiovascular drugs in pregnancy. *Cardiol Clin* 2012;30:463-91.

Rad je primljen 25. IV 2013.

Recenziran 2. VIII 2013.

Prihvaćen za štampu 19. IX 2013.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:11-12:507-513.



## REGISTAR ZA 2013. GODINU

### INDEKS AUTORA

<b>A</b>		Dorđević S.	170
Aleksić E.	70	Đukanović Lj.	130
Argirović A.	307	Đurić P.	185
Arsić I.	170		
Avramov M.	335	<b>E</b>	
Avramov P.	335	Eric D.	86
		Filipović N.	259
<b>B</b>		<b>G</b>	
Babić R.	268	Gajanin R.	86
Babić S.	64	Gajić M.	70
Bjelica Rodić B.	214	Gnip S.	470
Bjeljac I.	139	Goločorbin Kon S.	373
Blagojević D.	149	Golubović M.	311
Bogavac M.	507	Golubović Š.	193
Bogdanović D.	379	Grajić M.	221
Bošković A.	367	Grujić J.	81
Bošković K.	221, 406	Gvozdenović N.	387
Bošnjaković P.	254		
Božić K.	117	<b>H</b>	
Breberina M.	93	Hadnadev Lj.	411
Brkić N.	181	Harhaji S.	240
Budakov Z.	81	Harhaji V.	121
Bugarski S.	503	Hrnjaković Cvjetković I.	459
Bugarski V.	181	Hromiš S.	46
Bujandrić N.	317, 331, 491		
<b>C</b>		<b>I</b>	
Cvijanović R.	326	Ilić D.	254
Cvjetković Bošnjak M.	357, 361, 483	Ilić M.	326
		Inić Kostić B.	24
<b>Č</b>		Ivanov I.	396
Čanak G.	448	Ivanov I.	503
Čanak V.	470	Ivanov O.	396
Čančarević Đajić B.	292		
Čanković D.	240	<b>J</b>	
Čanković S.	240	Jakovljević V.	401
Čekerevac I.	46	Janjić Z.	263
Čemerlić Adić N.	311	Jerant Patić V.	459
		Jeremić D.	259
<b>Ć</b>		Jovančević Drvenica M.	46
Ćirić I.	425	Jovanović J.	497
Ćuk M.	86, 326	Jović M.	64
		Jović R.	349
<b>D</b>		Jovičević Lj.	24
Dakić Z.	464	Juković M.	335
Damjanov D.	411	Jung R.	396
Dankuc D.	107		
Dejanović J.	139, 396, 503	<b>K</b>	
Deljanin Ilić M.	379	Kaćanski M.	41
Demko Rihter I.	149	Kadić V.	335
Dickov A.	170	Kadija S.	417
Dimković N.	185	Katanić D.	281
Dobanovački D.	93, 263	Kecojević V.	387
Doder R.	209	Kiralj A.	250
Dragičević M.	99	Kitić I.	367
Dragojlović Ružičić R.	401	Kojić Z.	53
Dželetović G.	24	Komarčević A.	263
		Kopitović I.	46
<b>Đ</b>		Korovljev D.	11
Đelić M.	126, 225, 307, 417		

Kovačev J.	470	N	
Kovačević N.	209	Nalić B.	250
Kozarov G.	145	Nalić B.	322
Krga Milanović M.	81, 317, 331	Ničiforović Šurković O.	240
Krstić T.	181	Ničin S.	311
Krstonošić B.	483	Nikodijević P.	401
		Nikolić D.	41
<b>L</b>		Nikolić I.	326
Lalić M.	70	Novaković Anučin S.	470
Lalić Popović M.	373	Novaković I.	464
Lalović N.	6, 326	Novaković M.	464
Lazić Z.	46	Novaković T.	24
Lazović B.	126, 225, 307, 417, 507	<b>O</b>	
Lazović B.	507	Obradović B.	181, 221
Lovrenski A.	77	Obradović M.	387
Lovrenski J.	214		
		<b>P</b>	
<b>M</b>		Pajić M.	263
Mačvanin N.	497	Panić G.	396
Madić D.	221	Panić M.	139
Majster Z.	185	Panjković M.	177
Malešević Đ.	70	Pasternak J.	41
Mališ M.	86, 326	Patić A.	459
Maljanović M.	121, 453	Pavkov S.	170
Manojlović V.	41	Pavlović N.	373
Marić H.	86	Pećanac M.	93, 263
Marjanov J.	177	Pejaković B.	250
Marjanović Milošević T.	145	Pejaković N.	177
Marković D.	149	Petković N.	130
Marković I.	254	Petrović B.	149
Marković S.	233	Petrović M.	311, 396
Martinov D.	58, 406	Petrović S.	214
Marušić G.	259	Petrović Z.	411
Maslarević Radović V.	185	Pilija V.	392
Matić M.	497	Popov I.	121
Mazić S.	126, 225, 307, 417	Popov I. I.	453
Mihailović D.	285	Popov M.	259
Mihajlović B.	139	Popović D.	139
Mijailović Z.	225, 245, 507	Popović V.	41
Mijatov I.	250, 322	Potkonjak A.	209
Mijatov S.	250, 322	Prokić D.	367
Mijatov Ukropina Lj.	476	Protić Gava B.	221
Mikalački M.	11	Protić M.	285
Mikić Ž.	189		
Mikov M.	373	<b>R</b>	
Milankov M.	387, 483	Radak Đ.	297
Milankov O.	5, 443	Radić I.	240
Milankov V.	32, 121, 233, 453	Radišić Bosić J.	503
Milenković B.	46	Radosavkić R.	392
Miličić M.	64	Radosavljević T.	297
Milinić S.	24	Radovanović Dinić B.	285
Milosavljević Knežević N.	81, 331	Radovanović Z.	254
Milošević Đ.	41	Radović P.	470
Milošević V.	459	Radulović O.	163
Milošević Z.	379	Rastović M.	11
Milovanović I.	297	Rebić P.	46
Miljković M.	163	Redžek A.	311
Mišić Pavkov G.	117	Ristić M.	459
Mitić G.	470	Ristić S.	130
Mitić Milikić M.	46	Ristić V.	121, 453
Mladenović D.	297	Ružić M.	209
Munčan D.	209		

<b>S</b>			
S. Babović S.	361, 483	Tešić I.	58
S. Krstonošić B.	361	Till V.	335
Sakač D.	11	Todorović A.	32
Samardžija G.	177	Tomašev B.	209
Savić Ž.	411	Tomašević Todorović S.	221
Silađi Mladenović Đ.	361	Trajković V.	93
Skeledžija Mišković S.	263		
Slavković S.	193	<b>U</b>	
Soldatović Stajić B.	357, 361, 483	Ukropina S.	240
Sparić R.	307, 417	Unić Stojanović D.	64
Srdić Galić B.	11, 361, 483		
Stajić Z.	126, 225, 245, 417, 507	<b>V</b>	
Stamenović S.	254	Vapa D.	392
Stanetić K.	153	Varagić P.	401
Stanković Babić G.	268	Vasić M.	379
Stanković I.	367	Velicki L.	311
Stanković Popović V.	185	Velisavljev D.	58
Stefan Mikić S.	459	Velisavljev Filipović G.	99
Stojanov D.	254	Veljković R.	285
Stojanović D.	53	Veselinović M.	32
Stojanović M.	285, 507	Vilendečić R.	292
Stojiljković M.	163	Vilotijević Dautović G.	214
Stojković Jovanović T.	406	Vojinov S.	259
Stojšić Milosavljević A.	503	Vojinović A.	373
Stokić E.	11	Vračarić V.	411
Stošović M.	130	Vučević D.	297
Sulejmanpašić Arslanagić G.	19	Vujić S.	401
		Vujin B.	503
		Vujkov S.	149
		Vujošević B.	93
		Vukoja M.	46
		Vuković P.	64
		Vukšić B.	145
<b>Š</b>			
Šagrić Č.	379	<b>Z</b>	
Škrbić R.	32	Zlatić A.	285
Šolaja A.	483	Zlatković Švenda M.	126
Šolaja M.	483	Zvezdin B.	46
<b>T</b>			
Tadić V.	170	<b>Ž</b>	
Tamaš D.	233	Žakula N.	93
Tegeltija D.	177	Živković V.	401
Tenjović Đ.	214	Žugić A.	170
Teofilo Marković R.	379		
Tešanović G.	153		

## INDEKS KLJUČNIH REČI

<b>A</b>		Anemija	130
ABO sistem krvnih grupa	58, 317, 491	Ankeri	453
Adenokarcinom	285	Antička istorija	189
Adhezije	307	Antigen-antitelo reakcija	331
Administrativno osoblje	379	Antigeni krvnih grupa	331
Adolescent	149, 221, 240	Antikoagulansi	470
Adolescenti	32	Antimikrobni lekovi	209
Agresija	464	Antisocijalni poremećaji ličnosti	464
Anksioznost + terapija	170	Antropometrija	11
Akušerske hirurške procedure	307	Aortni zalistak	311
Akutna kritična ishemija	41	Apgar skor	292
Akutne hepatičke porfirije	411	Apoptoza	259
Akutno oboljenje	503	Arterije + povrede	406
Aloantitela	491	Arterijski pritisak	497
Analiza uzroka	429	Artroplastika, zamena kuka	406
Anatomske varijacije	326	Aspirin	470

Astma	46	Ekstrakorporealna cirkulacija	64
Aterosklerotski plak	297	Elektrokardiografija	126, 225, 503
Ateroskleroza	297	Embolija	41
Atletičari	483	Enciklopedija kao tema	189
Atletske povrede	483	Endoskopija	349
Atrijalna fibrilacija	470	Endovaskularne procedure	335
Autizam	233	Enterokolitis	209
Autopsija	392	Epidemiologija	240, 259, 322
		Epitelne ćelije	177
<b>B</b>		Eritropoetin	130
Bajpas	41		
Banke krvi	58, 331	<b>F</b>	
BiH	464	Faktori godina	153, 322
Biljni ekstrakti	170	Faktori rizika	11, 24, 70, 185, 292, 311, 459, 483, 497
Biljni preparati + terapijska primena	170	Faktori starosti	240
Biohemijske analize	24	Faktoririzika	121
Biopsija jetre	367	Farmaceutska industrija + ekonomija	373
Blizanačka trudnoća	99	Fetalna eritroblastoza	81, 317
Blok Hisove grane	503	Fetalna krv	292
Bolnički distributivni sistem	58	Fetalni zastoj rasta	292
Branhijalna cista	177	Fetus	254
Butina + povrede	483	Fitoterapija	170
Butina	326	Fizička aktivnost	221
Butna arterija	326	Fiziologija	53
Butni mišić	121	Fiziološka adaptacija	507
		Forenzička patologija	392
<b>C</b>		Forenzička psihijatrija	464
Carski rez	307	Fudbal	387
Cerebralna paraliza	181		
Cerebralne arterije + ultrasonografija	292	<b>G</b>	
Cista	177	Gastrična mukoza	285
Citologija	86	Gastritis	285, 259
Clostridium difficile	209	Genetska predispozicija na bolest	19
C-reaktivni protein	130	Genetski markeri	53
CT	250	Genetski polimorfizam	53
		Gestacijska starost	99
<b>D</b>		Ginekološke hirurške procedure	307
D vitamin	259	Glavobolja	53
Davaoci krvi	331	Gluvoća	32
Dete	70, 149, 181, 221, 233	Godišnjice i specijalni događaji	483
Diferencijalna dijagnoza	387, 396	Gojaznost	11
Dijabetes melitus	11	Grudna hirurgija	64
Dijagnostički imidžing	335	Gustina kosti	221
Dijagnoza	46, 86, 12, 126, 181, 185, 225, 250, 254, 406, 503		
Dijaliza	64	<b>H</b>	
Dijetetski suplementi	163	Hemodijaliza	130
Dislipidemija	24	Hemoterapija	349
Dislokacija + radiografija	387	Hereditarna koproporfirija	411
Donori krvi	491	Hipertenzija	497
Dopler ultrasonografija	292	Hirurško odeljenje bolnice	58
Drenaža	307	Histerektomija	307
Drevna istorija	263	Hronična bolest srčanog mišića	41
Duodenogastrični refluks	285	Hronična opstruktivna bolest pluća	46, 126
<b>E</b>		<b>I</b>	
Edemi	507	Ikterus	99
Ekonomska recesija	429	Ileus	307
Ekssangvinotransfuzija	317	Implantacija veštačkih srčanih zalistaka	311
		Imunoglobulin G	459



Imunoglobulin M	459	Kvalitet života	32
Imunohistohemija	361	Kvalitet života	373
Imunohistohemija	476		
Indukujući agensi angiogeneze	297	<b>L</b>	
Infant, prematurus	99	Laringealni karcinomi	349
Infarkt miokarda	396	Laringoskopija	349
Infarkt miokarda	503	Lečenje	417
Inhibitori angiogeneze	297	Lekari	153
Insulinska rezistencija	24	Lekovi siročići	373
Insulinu sličan faktor rasta I	221	Logopedski tretman	233
Interventna radiologija	335	Luksacija zuba	149
Intraabdominalno masno tkivo	11		
Intrakranijalno krvarenje	99	<b>M</b>	
Ishemija mozga	361, 476	Magnetna rezonanca	250, 254
Ishemijski moždani udar	470	Majka	181
Ishod lečenja	130, 149, 406	Majke	317
Ishod tretmana	209, 245	Maligna transformacija	177
Istorija 20. veka	93	Mandibula	322
Istorija medicine	189, 263, 268, 93	Mapiranje	476
Izbor davaoca krvi	331	Mapiranje mozga	361
Izgaranje na poslu	153, 497	Masna jetra	24
Iznenadna srčana smrt	225	Masno tkivo	11
Izražavanje emocija	181	Maternalni mortalitet	507
		Med	263
<b>J</b>		Medijatori inflamacije	297
Javno zdravlje	240	Melissae folium	170
		Menghini tehnika	367
<b>K</b>		Mentalno zdravlje	240
K vitamin + antagonisti i inhibitori	470	Merenje nihalne translucencije	145
Kadaver	326	Metabolički sindrom	24
Karcinom prostate	259	Metabolizam	259
Karcinomi dojke	86	Migrena	53
Karcinomi glave i vrata	177	Minimalno invazivne hirurške procedure	311
Karcinomi želuca	285	Miokarditis	396
Karcinosarkom	86	Morbiditet	64, 93, 99
Kardiohirurške procedure + mortalitet	139	Mortalitet	64, 93
Kardiohirurške procedure + neželjeni efekti	139	Motivacija	379
Kardiotokografija	292	Multimodalna terapija	233
Kardiovaskularna oboljenja	507	Muško	19, 121, 130, 153, 163, 177, 209, 245, 259, 322, 387
Kardiovaskularne bolesti	11, 24		
Kardiovaskularne komplikacije u trudnoći	507	<b>N</b>	
Kateterizacija	311	Nagluvost	32
Kell krvnogrupni sistem	331	Nasilje	464
Kell sistem krvnih grupa	491	Nastavna pomagala	335
Klasifikacija	86	Nekroza zubne pulpe	149
Kombinovana terapija	209	Nestabilnost zgloba	387
Kompjuterska analiza slike	145	Neuroni	361
Kompjuterska simulacija	335	Neuropeptid Y	361
Komunikacija	233	Neurotransmiteri	476
Kongenitalna dislokacija kuka	406	Novorođenče	81, 93, 317
Kongenitalna toksoplazmoza	459		
Konsangvinitet	19	<b>O</b>	
Koronarna angiografija	245	Obim struka	11
Kriminal	464	Oboljenja sebacealnih žlezda	86
Krizna intervencija	429	Obredi	263
Krvarenje + hemijski izazvano	470	Odojče	367
Krvne grupe i podudarnost	58	Odrasli	11, 46, 387, 396, 406
Krvnogrupna inkompatibilija	317, 331		
Krvnogrupna kompatibilija	317, 331	Odsustvo sa posla	497
Kumbsov test	317, 331		
Kvadriiceps	453		

Opekotine + terapija	263	Psihološka adaptacija	181
Operativne hirurške procedure + trendovi	349	Psihološki stres	153
Operativne hirurške procedure	250, 285, 322, 326, 453	Psihoterapija	181
Oporavak funkcije	406	Pušenje	46
Opterećenje na poslu	497	<b>R</b>	
Oralno zdravlje	70	Radijalna arterija + abnormalnosti	245
Organizaciona efikasnost	58	Radioaktivnost	268
Ortopedske procedure	387	Radiologija + istorija	268
Osobe oštećenog sluha	32	Radiologija	214
Osteoporoza + prevencija i kontrola	221	Radioterapija	349
Osteoporoza + terapija	221	Radno mesto	153
<b>P</b>		Rana dijagnoza	453, 503
Pacovi	361, 476	Rana dijagnoza	507
Patologija	53	Rane i povrede	322
Patološka neovaskularizacija	297	Razvojni poremećaji	32
Perikarditis	396	Reforma zdravstva	429
Perinatalni mortalitet	292	Rekurentnost	209
Perioperativni period	64	Respiratorna aspiracija	214
Peritonealna dijaliza	185	Respiratorni distres sindrom	
Peritonealna fibroza	185	kod novorođenčeta	99
Peritoneum	307	Retke bolesti	373
Peritonitis	185	Rezistencija na lek	130
Personalizovana medicina	53	Rh izoimunizacija	81, 317
Piramidalne ćelije	361	Rh-Hr sistem krvnih grupa	81
Plućna embolija	417	Rho(D) imunoglobulin	81
Podizanje svesti	373	Rh-sistem krvnih grupa	317
Polni faktori	19	Roditelji	32
Ponašanje	181	Rutinski dijagnostički testovi	396
Poremećaji sna i pažnje + terapija	170	<b>S</b>	
Porodica	19	Sakrokokcigealna regija	254
Porodilišta	93	Samoubistvo	240, 392
Porodaj	507	Sedeći način života	221
Postoperativne komplikacije	307	Sepsa	99
Postura	221	Simptomi i znaci	396
Potrošnja kiseonika	292	Sjedinjene Američke Države	429
Povrede perifernih nerava	406	Skale psihijatrijskog statusa	464
Povrede skočnog zgloba + hirurgija	387	Skočni zglob	387
Povrede skočnog zgloba + radiografija	387	Skrining	145, 225
Povrede tetiva + etiologija	121	Skvamozni karcinom	177
Povrede tetiva	453	Socijalno okruženje	464
Povrede zuba	149	Somatostatin	476
Poznate ličnosti	189, 268	Spirometrija	46
Prediktivna vrednost testova	126, 139	Sport	387
Prekancerozna stanja	285	Sportisti	225
Prelom zuba	149	Sportska medicina	483
Prelomi kosti	322	Sportsko srce	225
Prematurusna retinopatija	99	Srednje godine	11, 46, 86
Prenatalna dijagnoza	145, 254, 292	Stalni zubi	149
Prenatalna ultrasonografija	145, 254	Stari ljudi, 80 i više godina	311
Prevencija	417	Stari	86, 130, 250
Prevreteni porodaj	99	Stari, 80 i više godina	392
Primarna zdravstvena zaštita	46	Starost 45–64 godina	245
Probiotici	209	Stav prema smrti	240
Procena radne sposobnosti	497	Stav	240
Procena rizika	139	Stavovi	163
Profesionalna izloženost	497	Stenoza aortnog zaliska	311
Proliferacija ćelija + efekat lekova	259	Strana tela	214
Proteini angiogeneze	297	Stres	497
Protozoalna antitela	459	Studenti	163
Pružanje zdravstvenih usluga	379		

<b>Š</b>			
Šećerna bolest	41	Uzrast	311
Šizofrenija	19	Uzrast, 45-64 godina	177
Švanom	250	Uzrok smrti	392
<b>T</b>		<b>V</b>	
Tahikardija	507	Valerianae radix	170
Telesna visina	11	Vanbolničke klinike	93
Temporalna kost + anatomija i histologija	250	Vaskularni endotel	297
Temporalna kost + patologija	250	Vertikalni prenos infekcije	459
Terapija	185	Vežbanje	483
Teratom	254	Visokorizična trudnoća	81
Terminalna bubrežna insuficijencija	64	<b>W</b>	
Termini i rasporedi	58	Wistar pacovi	285
Tipiziranje krvi	491	<b>X</b>	
Toksoplazma	459	X-zraci	268
Toksoplazmoza	459	<b>Z</b>	
Totalna proteza kuka	406	Zadavljenje	392
Transfuzija krvi	331	Zadovoljstvo poslom	379
Transfuzija eritorcita	491	Zakonodavstvo, lekovi	373
Transfuzija krvi	58, 491	Zarastanje rana	307
Transfuzija krvnih komponenti	491	Zdravstveno osoblje	379
Trening	483	Zdravstveno ponašanje	70
Tridimenzionalno snimanje	145	Zdravstveno znanje, stavovi, praksa	70
Trombektomija	41	Zdravstvo + ekonomija	429
Tromboembolija + hemijski izazvana	470	Znaci i simptomi	46, 214, 250, 387, 503
Tromboembolije	417	Znanje, stavovi, praksa u zdravstvu	373
Tromboza	41	Zubna pulpa	149
Trudnica	459	Zubni karijes	70
Trudnoća	81, 417, 507	<b>Ž</b>	
Trudnoća, prvi trimestar	145	Želudačni sok	285
<b>U</b>		Žensko	11, 19, 86, 153, 163, 209, 250, 322, 392, 396, 406, 459
Ubistvo	392		
Ulnarna arterija	245		
Ultrazvuk	24		
Umbilikalne arterije + ultrasonografija	292		
Upitnici	32, 70, 153, 163, 240, 379		

## INDEX KEY WORDS

<b>A</b>		Ankle Injuries + radiography	387
ABO Blood-Group System	58, 317, 491	Ankle Injuries + surgery	387
Acute critical ischemia	41	Ankle Joint	387
Acute Disease	503	Anniversaries and Special Events	483
Adaptation, Physiological	181, 507	Anthropometry	11
Adenocarcinoma	285	Antibodies, Protozoan	459
Adipose Tissue	11	Anticoagulants	470
Administrative Personnel	379	Antigen-Antibody Reactions	331
Adolescent	32, 149, 221	Anti-Infective Agents	209
Adult	46, 11, 387, 396, 406	Antisocial Personality Disorder	464
Age Factors	153, 240, 311, 322	Anxiety + drug therapy	170
Aged	86, 130, 250	Aortic Valve Stenosis	311
Aged, 80 and over	311, 392	Aortic Valve	311
Aggression	464	Apgar Score	292
Anatomic Variation	326	Apoptosis	259
Anemia	130	Appointments and Schedules	58
Angiogenesis Inducing Agents	297	Arterial Pressure	497
Angiogenesis Inhibitors	297	Arteries + injuries	406
Angiogenic Proteins	297	Arthroplasty, Replacement, Hip	406
		Asphyxia	392

Aspirin	470	Combined Modality Therapy	233
Asthma	46	Communication	233
Atherosclerosis	297	Computer Simulation	335
Athletes	225, 483	Consanguinity	19
Athletic Injuries	483	Coombs Test	317, 331
Athletic Performance	483	Coproporphyrin, Hereditary	411
Atrial Fibrillation	470	Coronary Angiography	245
Attitude to Death	240	C-Reactive Protein	130
Attitude	163	Crime	464
Attitude	240	Crisis Intervention	429
Autistic Disorder	233	Cyst	177
Autopsy	392		
Awareness	373	<b>D</b>	
<b>B</b>		Deafness	32
Behavior	181	Death, Sudden, Cardiac	225
Blood Banks	58, 331	Delivery of Health Care + economics	429
Blood Component Transfusion	491	Delivery of Health Care	379
Blood Donors	331, 491	Delivery, Obstetric	507
Blood Group Antigens	331	Dental Caries	70
Blood Group Incompatibility	317, 331	Dental Pulp Necrosis	149
Blood Grouping and Cross Matching	491	Dental Pulp	149
Blood Grouping and Crossmatching	58, 317, 331	Dentition, Permanent	149
Blood Transfusion	58, 331, 491	Developmental Disabilities	32
Body Height	11	Diabetes Mellitus	11
Bone Density	221	Diabetes	41
Brain Ischemia	361, 470, 476	Diagnosis	46, 86, 121, 126, 181, 185, 225, 250, 254, 406, 503
Brain Mapping	361, 476	Diagnosis, Differential	387, 396
Branchioma	177	Diagnostic Imaging	335
Breast Neoplasms	86	Diagnostic Tests, Routine	396
Bundle-Branch Block	503	Dietary Supplements	163
Burnout, Professional	153, 497	Dislocations + radiography	387
Burns + therapy	263	Donor Selection	331
Bypass	41	Drainage	307
<b>C</b>		Drug Industry + economics	373
Cadaver	326	Drug Resistance	130
Carcinoma, Squamous Cell	177	Drug Therapy	185, 349
Carcinosarcoma	86	Drug Therapy, Combination	209
Cardiac Catheterization	311	Duodenogastric Reflux	285
Cardiac Surgical Procedures		Dyslipidemias	24
+ adverse effects	139		
Cardiac Surgical Procedures		<b>E</b>	
+ mortality	139	Early Diagnosis	453
Cardiomegaly, Exercise Induced	225	Early Diagnosis	503
Cardiotocography	292	Early Diagnosis	507
Cardiovascular Diseases	11, 24	Economic Recession	429
Cardiovascular Diseases	507	Edema	507
Cause of Death	392	Efficiency, Organizational	58
Cell Biology	86	Electrocardiography	126, 225, 503
Cell Proliferation + drug effects	259	Embolism	41
Cell Transformation, Neoplastic	177	Employment	153
Cerebral Arteries + ultrasonography	292	Encyclopedias as Topic	189
Cerebral Palsy	181	Endoscopy	349
Ceremonial Behavior	263	Endothelium, Vascular	297
Cesarean Section	307	Endovascular Procedures	335
Child	70, 149, 181, 221, 233	Enterocolitis	209
Chronic cardiomyopathy	41	Epidemiology	240, 259, 322
Classification	86	Epithelial Cells	177
Clinical Chemistry Tests	24	Erythroblastosis, Fetal	81, 317
Clostridium difficile	209	Erythrocyte Transfusion	491
		Erythropoietin	130



Exchange Transfusion, Whole Blood	317	Infant	81, 93
Exercise	221, 483	Infant, Newborn	317
Expressed Emotion	181	Infant, Premature	99
Extracorporeal Circulation	64	Infants	367
<b>F</b>		Infectious Disease Transmission, Vertical	459
Family	19	Inflammation Mediators	297
Famous Persons	189, 268	Insulin Resistance	24
Fatty Liver	24	Insulin-Like Growth Factor I	221
Female	11, 19, 86, 153, 163, 209, 250, 322, 392, 396, 406, 459	Intra-Abdominal Fat	11
Femoral Artery	326	Intracranial Hemorrhages	99
Fetal Blood	292	Isoantibodies	491
Fetal Growth Retardation	292	<b>J</b>	
Fetus	254	Jaundice	99
Foreign Bodies	214	Job Satisfaction	379
Forensic Pathology	392	Joint Instability	387
Forensic Psychiatry	464	<b>K</b>	
Fractures, Bone	322	Kell Blood-Group System	331, 491
<b>G</b>		<b>L</b>	
Gastric Juice	285	Laryngeal Neoplasms	349
Gastric Mucosa	285	Laryngoscopy	349
Gastritis	285	Legislation, Drug	373
Genetic Markers	53	Liver biopsy	367
Genetic Predisposition to Disease	19	<b>M</b>	
Genetics	259	Magnetic Resonance Imaging	250, 254
Gestational Age	99	Male	19, 121, 130, 153, 163, 177, 209, 245, 259, 322, 387
Gynecologic Surgical Procedures	307	Mandible	322
<b>H</b>		Mass Screening	145, 225
Head and Neck Neoplasms	177	Maternal Mortality	507
Headache	53	Melissa	170
Health Behavior	70	Menghini tehniue	367
Health Care Reform	429	Mental Health	240
Health Knowledge, Attitudes, Practice	70, 373	Metabolic Syndrome X	24
Health Personnel	379	Metabolism	259
Hearing Impaired Persons	32	Middle Aged	11, 46, 86, 177, 245
Hearing Loss	32	Migraine Disorders	53
Heart Valve Prosthesis Implantation	311	Morbidity	64, 93, 99
Hemorrhage + chemically induced	470	Mortality	64, 93
Hip Dislocation, Congenital	406	Mother	181
Hip Prosthesis	406	Mothers	317
History of Medicine	93, 189, 263, 268	Motivation	379
History, 20th Century	93	Myocardial Infarction	396, 503
History, Ancient	189, 263	Myocarditis	396
Homicide	392	<b>N</b>	
Honey	263	Neovascularization, Pathologic	297
Hospital	93	Neurilemmoma	250
Hospital Distribution Systems	58	Neurons	361
Hospitals, Maternity	93	Neuropeptide Y	361
Hypertension	497	Neurotransmitter Agents	476
Hysterectomy	307	Newborn	81, 93
<b>I</b>		Nuchal Translucency Measurement	145
Ileus	307	<b>O</b>	
Image Processing, Computer-Assisted	145	Obesity	11
Imaging, Three-Dimensional	145	Obstetric Surgical Procedures	307
Immunoglobulin G	459	Occupational Exposure	497
Immunoglobulin M	459	Oral Health	70
Immunohistochemistry	361, 476		
Individualized Medicine	53		

Orphan Drug Production	373	Rare Diseases	373
Orthopedic Procedures	387	Rats	361, 476
Osteoporosis + prevention&control	221	Rats, Wistar	285
Osteoporosis + therapy	221	Recovery of Function	406
Outpatient Clinics	93	Recurrence	209
Oxygen Consumption	292	Renal Dialysis	64, 130
<b>P</b>		Renal Insufficiency, Chronic	64
Parents	32, 70	Respiratory Aspiration	214
Pathology	53	Respiratory Distress Syndrome, Newborn	99
Pericarditis	396	Retinopathy of Prematurity	99
Perinatal Mortality	292	Rh Isoimmunization	81, 317
Perioperative Period	64	Rh-Hr Blood-Group System	81, 317
Peripheral Nerve Injuries	406	Rho (D) Immune Globulin	81
Peritoneal Dialysis	185	Risk Assessment	139
Peritoneal Fibrosis	185	Risk Factors	11, 24, 70, 185, 292, 311, 459, 483, 497
Peritoneum	307	Root Cause Analysis	429
Peritonitis	185	<b>S</b>	
Physicians	153	Sacrococcygeal Region	254
Physiology	53	Schizophrenia	19
Phytotherapy	170	Sebaceous Gland Diseases	86
Plant Extracts	170	Sedentary Lifestyle	221
Plant Preparations + therapeutic use	170	Sepsis	99
Plaque, Atherosclerotic	297	Sex Factors	19
Polymorphism, Genetic	53	Sick Leave	497
Porphyrias, Hepatic	411	Signs and Symptoms	46, 214, 250, 387, 396, 503
Postoperative Complications	307	Sleep Initiation and Maintenance	
Postural Balance	221	Disorders + drug therapy	170
Precancerous Conditions	285	Smoking	46
Predictive Value of Tests	126, 139	Soccer	387
Pregnancy	81, 99	Social Environment	464
Pregnancy Complications, Cardiovascular	507	Somatostatin	476
Pregnancy Trimester, First	145	Speech Therapy	233
Pregnancy	417, 507	Spirometry	46
Pregnancy, High-Risk	81	Sports Medicine	483
Pregnancy, Twin	99	Sports	387
Pregnant Women	459	Stomach Neoplasms	285
Premature Birth	99	Stress, Psychological	153
Prenatal Diagnosis	145, 254, 292	Stress, Psychological	497
Prevention	417	Students	163
Primary Health Care	46	Suicide	240, 392
Probiotics	209	Surgery Department, Hospital	58
Prostatic Neoplasms	259	Surgical Procedures, Minimally Invasive	311
Psychiatric Status Rating Scales	464	Surgical Procedures, Operative + trends	349
Psychotherapy	181	Surgical Procedures, Operative	250, 285, 322, 326, 453
Public Health	240	Suture Anchors	453
Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	46, 126	<b>T</b>	
Pulmonary embolism	417	Tachycardia	507
Pyramidal Cells	361	Teaching Materials	335
<b>Q</b>		Temporal Bone + anatomy & histology	250
Quadriceps Muscle	121, 453	Temporal Bone + pathology	250
Quality of Life	32, 373	Tendon Injuries + etiology	121
Questionnaires	32, 70, 153, 163, 240, 379	Tendon Injuries	453
<b>R</b>		Teratoma	254
Radial Artery + abnormalities	245	Thigh + injuries	483
Radioactivity	268	Thigh	326
Radiology + history	268	Thoracic Surgery	64
Radiology	214		
Radiology, Interventional	335		
Radiotherapy	349		

Thrombectomy	41	Ultrasonography, Prenatal	145
Thromboembolism + chemically induced	470	Ultrasonography, Prenatal	254
Thromboembolism	417	Umbilical Arteries + ultrasonography	292
Thrombosis	41	United States	429
Tissue Adhesions	307	<b>V</b>	
Tomography, X-Ray Computed	250	Valerian	170
Tooth Avulsion	149	Violence	464
Tooth Fractures	149	Vitamin D	259
Tooth Injuries	149	Vitamin K + antagonists & inhibitors	470
Toxoplasma	459	<b>W</b>	
Toxoplasmosis	459	Waist Circumference	11
Toxoplasmosis, Congenital	459	Work Capacity Evaluation	497
Treatment Outcome	130, 149, 209, 245, 406	Workload	497
Treatment	417	Wound Healing	307
<b>U</b>		Wounds and Injuries	322
Ulnar Artery	245	<b>X</b>	
Ultrasonography	24	X-Rays	268
Ultrasonography, Doppler	292		



Štampu ovog časopisa "Medicinski pregled"  
pomogla je **Vlada AP Vojvodine**



Printing of this journal "Medical Review"  
has been supported by  
**the Government of the AP of Vojvodina**



## UPUTSTVO AUTORIMA

Časopis objavljuje sledeće kategorije radova:

**1. Uvodnici (editorijali)** – do 5 stranica. Sadržje mišljenje ili diskusiju o nekoj temi važnoj za Časopis. Uobičajeno ih piše jedan autor *po pozivu*.

**2. Originalni naučni radovi** – do 12 stranica. Sadržje rezultate sopstvenih originalnih naučnih istraživanja i njihova tumačenja. Originalni naučni radovi treba da sadrže podatke koji omogućavaju proveru dobijenih rezultata i reprodukciju istraživačkog postupka.

**3. Pregledni članci** – do 10 strana. Predstavljaju sažet, celovit i kritički pregled nekog problema na osnovu već publikovanog materijala koji se analizira i raspravlja, ilustrujući trenutno stanje u jednoj oblasti istraživanja. Radovi ovog tipa biće prihvaćeni samo ukoliko autori navođenjem najmanje 5 *autocitata* potvrde da su eksperti u oblasti o kojoj pišu.

**4. Prethodna saopštenja** – do 4 stranice. Sadržje naučne rezultate čiji karakter zahteva hitno objavljivanje, ali ne mora da omogući i ponavljanje iznetih rezultata. Donosi nove naučne podatke bez detaljnijeg obrazlaganja metodologije i rezultata. Sadržje sve delove originalnog naučnog rada u skraćenom obliku.

**5. Stručni članci** – do 10 stranica. Odnose se na proveru ili reprodukciju poznatih istraživanja i predstavljaju koristan materijal u širenju znanja i prilagođavanja izvornih istraživanja potrebama nauke i prakse.

**6. Prikazi slučajeva** – do 6 stranica. Obrađuju *retku* kazuistiku iz prakse, važnu lekarima koji vode neposrednu brigu o bolesnicima i imaju karakter stručnih radova. Prikazi slučajeva ističu neuobičajene karakteristike i tok neke bolesti, neočekivane reakcije na terapiju, primenu novih dijagnostičkih postupaka ili opisuju retko ili novo oboljenje.

**7. Istorija medicine** – do 10 stranica. Pišu se na poziv uredništva Medicinskog pregleda i obrađuju podatke iz prošlosti sa ciljem održavanja kontinuiteta medicinske i zdravstvene kulture, a imaju karakter stručnih radova.

**8. Druge vrste publikacija** (feljtoni, prikazi knjiga, izvodi iz strane literature, izveštaji sa kongresa i stručnih sastanaka, saopštenja o radu pojedinih zdravstvenih ustanova, podružnica i sekcija, saopštenja Uredništva, pisma Uredništvu, novine u medicini, pitanja i odgovori, stručne i staleške vesti i *In memoriam*).

### Priprema rukopisa

#### Propratno pismo

– Mora da sadrži svedočanstvo autora da rad predstavlja originalno delo, kao i da nije objavljivan u drugim časopisima, niti se razmatra za objavljivanje u drugim časopisima.

– Potvrditi da svi autori ispunjavaju kriterijume za autorstvo nad radom, da su potpuno saglasni sa tekstom rada, kao i da ne postoji sukob interesa.

– Navesti u koju kategoriju spada rad koji se šalje (originalni naučni rad, pregledni članak, prethodno saopštenje, stručni članak, prikaz slučaja, istorija medicine).

#### Rukopis

Za pisanje teksta koristiti *Microsoft Word for Windows*. Tekst treba otkucati koristeći font *Times New Roman*, na stranici formata A4, preredom od 1,5 (i u tabelama), sa marginama od 2,5 cm i veličinom slova od 12 pt. Rukopis treba da sadrži sledeće elemente:

**1. Naslovna strana.** Naslovna strana treba da sadrži kratak i jasan naslov rada, bez skraćenica, zatim kratki naslov (do 40 karaktera), puna imena i prezimena autora (najviše 6 autora) indeksirana brojkama koje odgovaraju onima kojim se u zaglavlju navode uz pun naziv i mesta ustanova u kojima autori rade. Na dnu ove stranice navesti titulu, punu adresu, e-mail i broj telefona ili faksa autora zaduženog za korespondenciju.

**2. Sažetak.** Sažetak treba da sadrži do 250 reči, bez skraćenica, sa preciznim prikazom problematike, ciljeva, metodologije, glavnih rezultata i zaključaka. Sažetak treba da ima sledeću strukturu:

– originalni naučni radovi: uvod (sa ciljem rada), materijal i metode, rezultati i zaključak;

– prikaz slučaja: uvod, prikaz slučaja i zaključak;

– pregled rada: uvod, odgovarajući podnaslovi koji odgovaraju onima u tekstu rada i zaključak.

U nastavku navesti do deset ključnih reči iz spiska medicinskih predmetnih naziva (*Medical Subjects Headings, MeSH*) Američke nacionalne medicinske biblioteke.

**3. Sažetak na engleskom jeziku.** Sažetak na engleskom jeziku treba da bude prevod sažetka na srpskom jeziku, da ima istu strukturu i da sadrži do 250 reči, bez upotrebe skraćenica.

#### 4. Tekst rada

– Tekst originalnih članaka mora da sadrži sledeće celine:

Uvod (sa jasno definisanim ciljem rada), Materijal i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključak, spisak skraćenica (ukoliko su korišćene u tekstu) i eventualna zahvalnost autora onima koji su pomogli u istraživanju i izradi rada.

– Tekst prikaza slučaja treba da sadrži sledeće celine: Uvod (sa jasno definisanim ciljem rada), Prikaz slučaja, Diskusija i Zaključak.

– Tekst treba da bude napisan u duhu srpskog jezika, oslobođen suvišnih skraćenica, čija prva upotreba zahteva navođenje punog naziva. Skraćenice ne upotrebljavati u naslovu, sažetku i zaključku. Koristiti samo opšte prihvaćene skraćenice (npr. DNA, MRI, NMR, HIV,...). Spisak skraćenice koje se navode u radu, zajedno sa objašnjenjem njihovog značenja, dostaviti na poslednjoj stranici rukopisa.

– Koristiti mere metričkog sistema prema Internacionalnom sistemu mera (*International System Units – SI*). Temperaturu izražavati u Celzijusovim stepenima (°C), a pritisak u milimetrima živinog stuba (mmHg).

– Ne navoditi imena bolesnika, inicijale ili brojeve istorija bolesti.

**Uvod** sadrži precizno definisan problem kojim se bavi studija (njegova priroda i značaj), uz navođenje relevantne literature i sa jasno definisanim ciljem istraživanja i hipotezom.

**Materijal i metode** treba da sadrže podatke o načinu dizajniranja studije (prospektivna/retrospektivna, kriterijumi za uključivanje i isključivanje, trajanje, demografski podaci, dužina praćenja). Statističke metode koje se koriste treba da budu jasne i detaljno opisane.

**Rezultati** predstavljaju detaljan prikaz podataka dobijenih tokom studije. Sve tabele, grafikoni, sheme i slike moraju da budu citirani u tekstu, a njihova

numeracija treba da odgovara redosledu pominjanja u tekstu.

**Diskusija** treba da bude koncizna i jasna, sa interpretacijom osnovnih nalaza studije u poređenju sa rezultatima relevantnih studija publikovanim u svetskoj i domaćoj literaturi. Navesti da li je hipoteza istraživanja potvrđena ili opovrgnuta. Izneti prednosti i ograničenja studije.

**Zaključak** u kratkim crtama mora da odbaci ili potvrdi pogled na problem koji je naveden u Uvodu. Zaključci treba da proizilaze samo iz vlastitih rezultata i da ih čvrsto podržavaju. Uzdržati se uopštenih i nepotrebnih zaključivanja. Zaključci u tekstu moraju suštinski odgovarati onima u Sažetku.

**5. Literatura.** Literatura se u tekstu označava arapskim brojevima u uglastim zagrada, prema redosledu pojavljivanja. Izbegavati veliki broj citata u tekstu. Za naslove koristiti skraćenice prema *Index Medicus*-u (<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>). U popisu citirane literature koristiti Vankuverska pravila koja precizno određuju redosled podataka i znake interpunkcije kojima se oni odvajaju, kako je u nastavku dato pojedinim primerima. Navode se svi autori, a ukoliko ih je preko šest, navesti prvih šest i dati et al.

Članci u časopisima:

\* *Standardni članak*

Ginsberg JS, Bates SM. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2003;1:1435-42.

\* *Organizacija kao autor*

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40(5):679-86.

\* *Nisu navedena imena autora*

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ* 2002;325(7357):184.

\* *Volumen sa suplementom*

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988;20 Suppl 5:75-8.

\* *Sveska sa suplementom*

Gardos G, Cole JO, Haskell D, Marby D, Pame SS, Moore P. The natural history of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(4 Suppl):31S-37S.

\* *Sažetak u Časopisu*

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by *Toxoplasma gondii* [abstract]. *Clin Res* 1987;35:475A.

Knjige i druge monografije:

\* *Jedan ili više autora*

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaffler MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

\* *Urednik(ci) kao autor*

Danset J, Colombani J, eds. *Histocompatibility testing* 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973:12-8.

\* *Poglavlje u knjizi*

Weinstein L, Shwartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Soderman WA Jr, Soderman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: Saunders; 1974. p. 457-72.

\* *Rad u zborniku radova*

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming*; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

\* *Disertacije i teze*

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Elektronski materijal

\* *Članak u Časopisu u elektronskoj formi*

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 1 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htmArticle>

\* *Monografije u elektronskoj formi*

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CDROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego:CMEA;1995.

\* *Kompjuterski dokument (file)*

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

**6. Prilozi (tabele, grafikoni, sheme i fotografije).**

*Dozvoljeno je najviše šest priloga!*

– Tabele, grafikoni, sheme i fotografije dostavljaju se na kraju teksta rukopisa, kao posebni dokumenti na posebnim stranicama.

– Tabele i grafikone pripremiti u formatu koji je kompatibilan sa programom *Microsoft Word for Windows*.

– Slike pripremiti u JPG, GIF TIFF, EPS i sl. formatu

– Svaki prilog numerisati arapskim brojevima, prema redosledu njihovog pojavljivanja u tekstu.

– Naslov, tekst u tabelama, grafikonima, shemama i legendama navesti na srpskom i na engleskom jeziku.

– Objasniti sve nestandardne skraćenice u fusnotama koristeći sledeće simbole: \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡, §§.

– U legendama mikrofotografija navesti korišćenu vrstu bojenja i uvećanje na mikroskopu. Mikrofotografije treba da sadrže merne skale.

– Ukoliko se koriste tabele, grafikoni, sheme ili fotografije koji su ranije već objavljeni, u naslovu navesti izvor i poslati potpisanu izjavu autora o sa Glasnosti za objavljivanje.

– Svi prilozi biće štampani u crno-belom tehnici. Ukoliko autori žele štampanje u boji potrebno je da snose troškove štampe.

**7. Slanje rukopisa**

Prijem rukopisa vrši se u elektronskoj formi na stranici: [aseestant.ceon.rs/index.php/medpreg/](http://aseestant.ceon.rs/index.php/medpreg/). Da biste prijavili rad morate se prethodno registrovati. Ako ste već registrovani korisnik, možete odmah da se prijavite i započnete proces prijave priloga u pet koraka.

**8. Dodatne obaveze**

Ukoliko autor i svi koautori nisu uplatili članarinu za Medicinski pregled, rad neće biti štampan. Radovi koji nisu napisani u skladu sa pravilima Medicinskog pregleda, neće biti razmatrani. Recenzija će biti obavljena najkasnije u roku od 6 nedelja od prijema rada. Uredništvo zadržava pravo da i pored pozitivne recenzije donese odluku o štampanju rada u skladu sa politikom Medicinskog pregleda. Za sva dodatna obaveštenja obratiti se tehničkom sekretaru:

**Društvo lekara Vojvodine**

**Vase Stajića 9**

**21000 Novi Sad**

**Tel. 021/521 096; 063/81 33 875**

**E-mail: [dlv@neobee.net](mailto:dlv@neobee.net)**

## INFORMATION FOR AUTHORS

**Medical review** publishes papers from various fields of biomedicine intended for broad circles of doctors. The papers are published in Serbian language with an expanded summary in English language and contributions both in Serbian and English language, and selected papers are published in English language at full length with the summary in Serbian language. Papers coming from non-Serbian speaking regions are published in English language. The authors of the papers have to be Medical Review subscribers.

This journal publishes the following types of articles: editorials, original studies, preliminary reports, review articles, professional articles, case reports, articles from history of medicine and other types of publications.

**1. Editorials** – up to 5 pages – convey opinions or discussions on a subject relevant for the journal. Editorials are commonly written by one author by invitation.

**2. Original studies** – up to 12 pages – present the authors' own investigations and their interpretations. They should contain data which could be the basis to check the obtained results and reproduce the investigative procedure.

**3. Review articles** – up to 10 pages – provide a condensed, comprehensive and critical review of a problem on the basis of the published material being analyzed and discussed, reflecting the current situation in one area of research. Papers of this type will be accepted for publication provided that the authors confirm their expertise in the relevant area by citing at least 5 auto-citations.

**4. Preliminary reports** – up to 4 pages – contain scientific results of significant importance requiring urgent publishing; however, it need not provide detailed description for repeating the obtained results. It presents new scientific data without a detailed explanation of methods and results. It contains all parts of an original study in an abridged form.

**5. Professional articles** – up to 10 pages – examine or reproduce previous investigation and represent a valuable source of knowledge and adaption of original investigations for the needs of current science and practise.

**6. Case reports** – up to 6 pages – deal with rare casuistry from practise important for doctors in direct charge of patients and are similar to professional articles. They emphasize unusual characteristics and course of a disease, unexpected reactions to a therapy, application of new diagnostic procedures and describe a rare or new disease.

**7. History of medicine** – up to 10 pages – deals with history in the aim of providing continuity of medical and health care culture. They have the character of professional articles.

**8. Other types of publications** – The journal also publishes feuilletons, book reviews, extracts from foreign literature, reports from congresses and professional meetings, communications on activities of certain medical institutions, branches and sections, announcements of the Editorial Board, letters to the Editorial Board, novelties in medicine, questions and answers, professional and vocational news and In memoriam.

### Preparation of the manuscript

The covering letter:

– It must contain the proof given by the author that the paper represents an original work, that it has neither been previously published in other journals nor is under consideration to be published in other journals.

– It must confirm that all the authors meet criteria set for the authorship of the paper, that they agree completely with the text and that there is no conflict of interest.

– It must state the type of the paper submitted (an original study, a review article, a preliminary report, a professional article, a case report, history of medicine)

### The manuscript:

Use Microsoft Word for Windows to type the text. The text must be typed in font Times New Roman, page format A4, space 1.5 (for tables as well), borders of 2.5 cm and font size 12pt. The manuscript should contain the following elements:

**1. The title page.** The title page should contain a concise and clear title of the paper, without abbreviations, then a short title (up to 40 characters), full names and surnames of the authors (not more than 6) indexed by numbers corresponding to those given in the heading along with the full name and place of the institutions they work for. Contact information including the academic degree(s), full address, e-mail and number of phone or fax of the corresponding author (the author responsible for correspondence) are to be given at the bottom of this page.

**2. Summary.** The summary should contain up to 250 words, without abbreviations, with the precise review of problems, objectives, methods, important results and conclusions. It should be structured into the paragraphs as follows:

– original and professional papers should have the introduction (with the objective of the paper), material and methods, results and conclusion

– case reports should have the introduction, case report and conclusion

– review papers should have the introduction, subtitles corresponding to those in the paper and conclusion. It is to be followed by up to 10 Key Words from the list of Medical Subject Headings, MeSH of the American National Medical Library.

**3. The summary in Serbian language.** The summary in Serbian should be the translation of the summary in English, it should be structured in the same way as the English summary, containing up to 250 words, without any abbreviations.

**4. The text of the paper.** The text of original studies must contain the following: introduction (with the clearly defined objective of the study), material and methods, results, discussion, conclusion, list of abbreviations (if used in the text) and not necessarily, the acknowledgment mentioning those who have helped in the investigation and preparation of the paper.

– The text of a case report should contain the following: introduction (with clearly defined objective of the study), case report, discussion and conclusion.

– The text should be written in the spirit of Serbian language, without unnecessary abbreviations, whose first mentioning must be explained by the full term they stand for. Abbreviations should not be used in the title, summary and conclusion. Only commonly accepted abbreviations (such as DNA, MRI, NMR, HIV...) should be used. The list of abbreviations used in the text, together with the explanation of their meaning, is to be submitted at the last page of the manuscript.

– All measurements should be reported in the metric system of the International System of Units – SI. Temperature should be expressed in Celsius degrees (°C). and pressure in mmHg.

– No names, initials or case history numbers should be given.

**Introduction** contains clearly defined problem dealt with in the study (its nature and importance), with the relevant references and clearly defined objective of the investigation and hypothesis.

**Material and methods** should contain data on design of the study (prospective/retrospective, eligibility



and exclusion criteria, duration, demographic data, follow-up period). Statistical methods applied should be clear and described in details.

**Results** give a detailed review of data obtained during the study. All tables, graphs, schemes and figures must be cited in the text and numbered consecutively in the order of their first citation in the text.

**Discussion** should be concise and clear, interpreting the basic findings of the study in comparison with the results of relevant studies published in international and national literature. It should be stated whether the hypothesis has been confirmed or denied. Merits and demerits of the study should be mentioned.

**Conclusion** must deny or confirm the attitude towards the problem mentioned in the introduction. Conclusions must be based solely on the author's own results, corroborating them. Avoid generalised and unnecessary conclusions. Conclusions in the text must be in accordance with those given in the summary.

**5. References.** References are to be given in the text under Arabic numerals in parentheses consecutively in the order of their first citation. Avoid a large number of citations in the text. The title of journals should be abbreviated according to the style used in Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>). Apply Vancouver Group's Criteria, which define the order of data and punctuation marks separating them. Examples of correct forms of references are given below. List all authors, but if the number exceeds six, give the names of six authors followed by et 'al'.

#### Articles in journals

##### *\* A standard article*

Ginsberg JS, Bates SM. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2003;1:1435-42.

##### *\* An organisation as the author*

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40(5):679-86.

##### *\* No author given*

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ* 2002;325(7357):184.

##### *\* A volume with supplement*

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988;20 Suppl 5:75-8.

##### *\* An issue with supplement*

Gardos G, Cole JO, Haskell D, Marby D, Pame SS, Moore P. The natural history of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(4 Suppl):31S-37S.

##### *\* A summary in a journal*

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by *Toxoplasma gondii* [abstract]. *Clin Res* 1987;35:475A.

#### Books and other monographs

##### *\* One or more authors*

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

##### *\* Editor(s) as author(s)*

Danset J, Colombani J, eds. *Histocompatibility testing 1972*. Copenhagen: Munksgaard, 1973:12-8.

##### *\* A chapter in a book*

Weinstein L, Shwartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Soderman WA Jr, Soderman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: Saunders; 1974. p. 457-72.

##### *\* A conference paper*

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutten E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming*; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

##### *\* A dissertation and theses*

Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans* [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

#### Electronic material

##### *\* A journal article in electronic format*

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 1 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htmArticle>

##### *\* Monographs in electronic format*

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego:CMEA;1995.

##### *\* A computer file*

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

**6. Attachments (tables, graphs, schemes and photographs).** The maximum number of attachments allowed is six!

– Tables, graphs, schemes and photographs are to be submitted at the end of the manuscript, on separate pages.

– Tables and graphs are to be prepared in the format compatible with Microsoft Word for Windows programme. Photographs are to be prepared in JPG, GIF, TIFF, EPS or similar format.

– Each attachment must be numbered by Arabic numerals consecutively in the order of their appearance in the text

– The title, text in tables, graphs, schemes and legends must be given in both Serbian and English language.

– Explain all non-standard abbreviations in footnotes using the following symbols \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, † †, ‡ ‡.

– State the type of colour used and microscope magnification in the legends of photomicrographs. Photomicrographs should have internal scale markers.

– If a table, graph, scheme or figure has been previously published, acknowledge the original source and submit written permission from the copyright holder to reproduce it.

– All attachments will be printed in black and white. If the authors wish to have the attachments in colour, they will have to pay additional cost.

#### **7. Manuscript submission**

The manuscripts can be submitted on the web-page: [aseestant.ceon.rs/index.php/medpreg/](http://aseestant.ceon.rs/index.php/medpreg/). The authors have to register with the journal prior to submitting their manuscript, or, if already registered, they can simply log in and begin the 5 step process.

#### **8. Additional requirements**

If the author and all co-authors have failed to pay the subscription for Medical Review, their paper will not be published.

Papers which have not met the criteria of Medical Review will not be taken into consideration. The Editorial review of the paper will be announced not later than six weeks after the submission of the paper. The Editorial Board reserves the right to make a decision regarding the publication of the paper according to the policy of Medical Review even if the review is positive. Contact the technical secretary for all additional information:

**Društvo lekara Vojvodine**

**Vase Stajića 9**

**21000 Novi Sad**

**Tel. 021/521 096; 063/81 33 875**

**E-mail: [dlv@neobee.net](mailto:dlv@neobee.net)**