

DRUŠTVO LEKARA VOJVODINE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA
PRESEDNIŠTVO
IZVRŠNI ODBOR

Predsednik: prof. dr RADOVAN CVIJANOVIĆ
Potpredsednik: prof. dr DRAGAN DANKUC
Sekretar: prim. dr SLAVICA MALEŠEVIĆ
Prof. dr KATICA PAVLOVIĆ
Doc. dr MARIJA JEVTIĆ
Prim. dr sc. med. OLESJA NEDIĆ
Mr sc. stom. BRANISLAV VIDOVIĆ

PRESEDNICI PODRUŽNICA

Bačka Palanka - dr MIRJANA VALAN
Bačka Topola - dr LIVIA VARGA
Bečej - dr KOSANA NEŠIĆ
Kikinda - mr sc. med. DUŠAN LUJANOV
Kovin - prim. dr stom. OLIVERA NIKOLIĆ
Kula - dr BLAGOJE MARKOVIĆ
Novi Sad - prim. mr sc. med. VLADISLAVA STEJIN

Aktiv lekara Sremskih Karlovaca - prof. dr DRAGAN DANKUC
Aktiv stomatologa Novog Sada - dr BILJANA REBA
Odžaci - dr SOFIJA SARKANJAC-DANILOVAC
Pančevo - dr JASMINA SAVKOVIĆ

Ruma - dr MILKA MARJANOVIĆ
Senta - dr ELVIRA TOT-BARNA
Sombor - Apatin - dr MILAN GRBA

Sremska Mitrovica - Šid - dr DAVOR PENJAŠKOVIĆ

Stara Pazova - Indija - dr NADA BRKIĆ-MIŠIĆ
Subotica - dr BOJAN BAGI

Temerin - dr LJUBICA VUKOMANOVIĆ
Vrbas - prim. dr PRVOSLAV SEKICKI
Vršac, Plandište i Bela Crkva - dr ŽELJKO VILOTIJEVIĆ

Zrenjanin - mr sc. med. DUŠAN SLANKAMENAC

ČLANOVI PRESEDNIŠTVA

Bačka Palanka - dr NEBOJŠA KOLAROV
Bačka Topola - dr GRUJA MILOŠEV
Bečej - dr SINIŠA ŠTJACIĆ
Kikinda - dr BOJAN MARKOVIĆ
Kovin - dr ANĐELKA MITIĆ
Kula - dr ŽARKO ŠEVIN
Novi Sad - prof. dr MARINA JOVANOVIĆ
Novi Sad - prof. dr EDITA STOKIĆ

Odžaci - dr STANKA PROTIĆ
Pančevo - dr JASMINA SAVKOVIĆ
Pančevo - dr OLGICA MIŠIĆ-KOSTIĆ
Pančevo - dr DRAGAN TOPIĆ
Ruma - dr BILJANA LALIĆ
Senta - dr ELVIRA TOT-BARNA
Sombor - Apatin - dr MILAN GRBA
Sombor - Apatin - dr SNEŽANA DELIĆ
Sremska Mitrovica - Šid - dr ZORAN BELOMARKOVIĆ
Sremska Mitrovica - Šid - dr DAVOR PENJAŠKOVIĆ
Stara Pazova - Indija - dr NADA BRKIĆ-MIŠIĆ
Subotica - dr MARIJA ĐURIĆ
Subotica - dr RADMILA PAVIĆ
Temerin - dr TANJA RADOVANOVIĆ
Vrbas - dr GORDANA VUKIČEVIĆ
Vršac, Plandište i Bela Crkva - dr LJUBINKA BARBIROVIĆ
Vršac, Plandište i Bela Crkva - dr STEVAN JOKIĆ
Zrenjanin - mr sc. med. DUŠAN SLANKAMENAC
Zrenjanin - prim. dr NEDELJKA BOŠKOV
Zrenjanin - dr VERA TAPADO

PRESEDNICI SPECIJALISTIČKIH SEKCIJA I AKTIVA

Sekcija za alergologiju i kliničku imunologiju
Sekcija za anesteziju i intenzivnu terapiju
Sekcija za bolesti zavisnosti
Dermatovenerološka sekcija
Sekcija za endokrinološke i metaboličke poremećaje
Epidemiološka sekcija
Sekcija za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Gerijatrijska sekcija
Ginekološko-akušerska sekcija
Sekcija za hematologiju i transfuziologiju
Hirurška sekcija
Infektološka sekcija
Internistička sekcija
Kancerološka sekcija
Kardiološka sekcija
Sekcija za laboratorijsku medicinu
Sekcija opšte medicine
Sekcija za medicinsku informatiku
Sekcija za medicinu rada
Sekcija za nefrologiju i hemodijalizu
Neurološka sekcija
Oftalmološka sekcija
Otorinolaringološka sekcija
Sekcija za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju
Sekcija za patologiju
Sekcija za radiologiju
Pedijatrijska sekcija
Pneumoftziološka sekcija
Psihijatrijska sekcija
Reumatološka sekcija
Sekcija za psihoterapiju
Sekcija za saobraćajnu medicinu
Sekcija za sportsku medicinu
Sekcija za socijalnu medicinu
Stomatološka sekcija
Urološka sekcija
Sekcija za trombozu i hemostazu
Sekcija za urgentnu medicinu
Aktiv za kliničku farmakologiju
Aktiv oralnih hirurga
Aktiv za endoskopsku hirurgiju
Umetnička sekcija

Prim. dr sc. med. Dušica Stanojev-Jovanović
Prim. dr SVETLANA ERDELJAN
Doc. dr ALEKSANDRA DICKOV
Dr MIRJANA NEDIĆ
Prof. dr MARIJA MIHALJ
Mr sc. med. MIRKO BAČIĆ
Doc. dr KSENIA BOŠKOVIĆ
Doc. dr VESNA TURKULOV
Prim. dr PETAR NOVAKOVIĆ
Dr NEVENKA BUJANDRIĆ
Prof. dr MILAN BREBERINA
Doc. dr RADOŠLAVA DODER
Prof. dr EDITA STOKIĆ
Mr sc. med. dr SVETLANA SALMA
Prof. dr JADRANKA DEJANOVIĆ
Asist. dr VELIBOR ČABARKAPA
Prim. mr sc. med. ZLATKA MARKOV
Dr NORBERT ŠAŠVARI
Dr MIRJANA BOŽANIĆ-KRNETA
Doc. dr DUŠAN BOŽIĆ
Prim. dr MILE KRKLJEŠ
Mr sc. med. ZORAN ŽIKIĆ
Prof. dr LJILJANA VLAŠKI
Doc. dr DOBRIVOJE MARTINOV
Dr BILJANA JELIĆ
Prof. dr SANJA STOJANOVIĆ
Prof. dr DRAGAN KATANIĆ
Doc. dr MIRNA ĐURIĆ
Dr JOVANKA PETROVIĆ
Dr MILIJANKA LAZAREVIĆ
Dr RUŽICA KNEŽEVIĆ
Prim. dr KATICA MOŠORINAC
Doc. dr DAMIR LUKAČ
Dr DANIJELA STANKOVIĆ-BARIČAK
Dr EMILIJJA JOSIĆ-RANKOV
Prof. dr GORAN MARUŠIĆ
Doc. dr GORANA MITIĆ
Dr ALEKSANDAR VENGRIN
Prof. dr ZDENKO TOMIĆ
Prof. dr SINIŠA MIRKOVIĆ
Prim. mr sc. med. EMIL FARKAŠ
Prof. dr MILORAD ŽIKIĆ

VOJVOĐANSKI OGRANAK

AKADEMIJE MEDICINSKIH NAUKA SLD

Prof. dr SVETOLIK AVRAMOV
Prof. dr MIHAJLO BAJIĆ
Prof. dr STOJAN BERBER
Prof. dr RADOŠLAV BOROTA
Prof. dr RADOVAN CVIJANOVIĆ
Prof. dr BRANISLAV DANIČIĆ
Prof. dr PETAR DRAČA
Prof. dr MIROSLAVA ĐORĐEVIĆ-DOKMANOVIĆ
Prof. dr ERVIN GEBAUER
Prof. dr BRANIMIR GUDURIĆ
Prof. dr TATJANA IVKOVIĆ-LAZAR
Prof. dr ĐORĐE JAKOVLJEVIĆ
Prof. dr VERA JERANT-PATIĆ
Prim. dr VLADIMIR JOKANOVIĆ
Prof. dr MARINA JOVANOVIĆ
Prof. dr TEODOR KOVAČ
Akad. ZORAN KOVAČEVIĆ
Prof. dr MIROSLAVA KRISTOFOROVIĆ-ILIĆ
Prof. dr ALEKSANDAR KRSTIĆ
Prof. dr TIBOR LEPŠEŠ
Prof. dr LAZAR LEPŠANOVIĆ
Prof. dr ŽELIMIR MIKIĆ
Prof. dr NENAD OBRADOVIĆ
Prof. dr DUŠAN PEJIN
Prof. dr LAZAR POPOVIĆ
Prof. dr MILENA PROTIĆ-BANIĆ
Prof. dr STEVAN POPOVIĆ
Akad. NINOSLAV RADOVANOVIĆ
Prof. dr NEVENKA RONČEVIĆ
Prof. dr MILIĆ STANIŠIĆ
Prof. dr MILAN STANULOVIĆ
Prof. dr ĐURICA STOJŠIĆ
Prof. dr JOVAN STOJKOV
Prof. dr ĐORĐE TABORI
Prof. dr RADIVOJ TOPOLAC
Prof. dr TIHOMIR VEJNOVIĆ
Prof. dr BORIŠA VUKOVIĆ

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
Doc. dr VLADIMIR PETROVIĆ

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 ALEKSANDAR ROZENBERGER, Haifa
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 i Biljana Batić

Lektor za engleski jezik: Jasminka Anojčić

Tehnički sekretar: Vesna Šaranović

Tehnička priprema: „Grafit“, Novi Sad

Izrada UDK i deskriptora: Biblioteka Medicinskog fakulteta, Novi Sad

MEDICINSKI PREGLED izlazi dvomesečno (šest dvobroja godišnje), u tiražu od 700 primeraka. Pretplata za pojedince sa teritorije Srbije za 2010. 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**

SADRŽAJ

UVODNIK

Aleksandar Knežević EKLEKTICIZAM U SAVREMENOJ MEDICINI I PSIHIJATRIJI.....	593-594
---	---------

ORIGINALNI NAUČNI RADOVI

Jovana Višnjevac, Aleksandra Novakov-Mikić, Aleksandra Nikolić i Nemanja Višnjevac BROJ LAMELARNIH TELA U PLODOVOJ TEČNOSTI U PROCENI ZRELOSTI FETALNIH PLUĆA.....	595-600
In-Ho Jeon, Ivan Micić, Byung-Woo Lee, Seong-Man Lee, Poong-Tak Kim i Predrag Stojiljković JEDNOSTAVNA <i>IN SITU</i> DEKOMPRESIJA KOD IDIOPATSKOG SINDROMA KUBITALNOG TUNELA UZ KORIŠĆENJE MINIMALNE KOŽNE INCIZIJE.....	601-606

Goran Malenković, Tihomir Dugandžija, Aljoša Mandić, Marija Velaga, Olivera Tešić i Marina Popović PRIKAZ LINEARNOG TRENDA OBOLEVANJA OD OVARIJALNOG KARCINOMA U PERIODU OD 2001. DO 2008. GODINE NA INSTITUTU ZA ONKOLOGIJU VOJVODINE.....	607-610
--	---------

Branka Koprivica, Teodora Beljić-Živković i Tatjana Ille UTICAJ METFORMIN PLUS SULFONILUREA KOMBINOVANE TERAPIJE NA KLINIČKA OBELEŽJA METABOLIČKOG SINDROMA.....	611-615
---	---------

Snežana Radovanović, <u>Časlav Milić</u> i Sanja Kocić OPŠTE KARAKTERISTIKE UPOTREBE I ZLOUPOTREBE PSIHOAKTIVNIH SUPSTANCIJA KOD SREDNJOŠKOLACA.....	616-619
---	---------

Aleksandar Klačnja, Otto Barak, Jelena Popadić-Gačević, Miodrag Drapšin, Aleksandar Knežević i Nikola Grujić ANALIZA ANAEROBNIH SPOSOBNOSTI VESLAČA PRIMENOM WINGATE TESTA NA VESLAČKOM I BICIKL ERGOMETRU.....	620-623
--	---------

Ivanka Zelen, Marina Mitrović, Aleksandra Jurišić-Škevin i Slobodan Arsenijević AKTIVNOST SUPEROKSID DIZMUTAZE I KATALAZE I SADRŽAJ MALONDIALDEHIDA U SEMINALNOJ PLAZMI INFERTILNIH PACIJENATA.....	624-629
--	---------

Tamara Dragović, Boris Ajdinović, Vesna Ilić, Zvonko Magić, Zoran Anđelković i Nikola Kocev UDRUŽENOST POLIMORFIZMA GENA ZA KOMPONENTE SISTEMA RENIN-ANGIOTENZIN SA INDIVIDUALNIM HEMODINAMIČKIM ODGOVOROM BUBREGA U TOKU HRONIČNE BLOKADE ANGIOTENZIN II RECEPTORA.....	630-637
---	---------

Ana Munjiza, Dragan J. Stojiljković, Bojana Milekić, Olgica Latković, Miroslava Jašović-Gašić i Nada P. Marić STIGMATIZACIJA USLED ODLASKA KOD PSIHIJATRA ZAVISI OD POLA POSMATRAČA.....	638-642
---	---------

Milan Rančić, Lidija Ristić i Ivana Stanković INFEKTIVNE KOMPLIKACIJE KOD PACIJENATA SA KARCINOMOM PLUĆA.....	643-647
--	---------

Negra Terzić, Vladimir Lj. Jakovljević, Nada Milanović, Violeta Jačimović i Ljubica Živić STANJE SLUHA I TINITUSA PRE I POSLE LEČENJA OTOSKLEROZE.....	648-651
---	---------

Vera Čelić, Milica Dekleva, Anka Majstorović, Nenad Radivojević, Nada Kostić i Zorica Čaparević INDEKS MIOKARDNE PERFORMANSE: PROGNOZA I PRAĆENJE REMODELOVANJA I FUNKCIJE LEVE KOMORE NAKON PRVOG INFARKTA MIOKARDA.....	652-655
--	---------

PREGLEDNI ČLANCI

Milena Veljković i Slavimir Veljković RIZIK OD POJAVE KARCINOMA DOJKE, CERVIXSA, ENDOMETRIJUMA I OVARIJUMA PRI PRIMENI ORALNE KONTRACEPCIJE.....	657-661
---	---------

Vesna V. Radović PREDIKTIVNA VREDNOST MARKERA INFLAMACIJE I MARKERA NEKROZE MIOKARDA U AKUTNOM KORONARNOM SINDROMU Sandra Živanović, Sandra Nikolić, Milorad Jevtić i Sanja Kocić	662-667
---	---------

INFLAMACIJA U OSTEOARTROZI KOLENA – UZROK POGORŠANJA TEGOBA..... Dejan Petrović i Biljana Stojimirović	668-673
---	---------

SEKUNDARNI HIPERPARATIROIDIZAM FAKTOR RIZIKA ZA RAZVOJ KARDIOVASKULARNIH KOMPLIKACIJA KOD BOLESNIKA NA HEMODIJALIZI..... Jasmina Đorđević-Jocić, Gordana Zlatanović, Dragan Veselinović, Gordana Stanković-Babić, Milena Vujanović i Maja Živković	674-680
---	---------

OKULARNI PSEUDOEKSFOLIJATIVNI SINDROM..... Goran Marušić, Saša Vojinović i Ivan Levakov	681-688
--	---------

TRETMAN LOKALNO UZNAPREDOVALOG KARCINOMA PROSTATE..... Marija Knežević-Pogančev	689-695
--	---------

RIZIK VAKCINACIJE KOD DECE OBOLELE OD EPILEPSIJE..... Marija Zdravković, Mirjana Krotin, Marina Deljanin-Ilić i Darko Zdravković	696-700
---	---------

MERENJE KVALITETA ŽIVOTA BOLESNIKA SA KARDIOVASKULARNIM OBOLJENJIMA.....	701-704
--	---------

STRUČNI ČLANCI

Mina Cvjetković-Bošnjak i Branislava Soldatović-Stajić NEŽELJENI EFEKTI PRIMENE ANTIPSIHOTIKA – NEUROLEPTIČNI MALIGNI SINDROM.....	705-708
---	---------

Predrag Vukomanović, Ranko Kutlešić, Milan Stefanović, Mileva Milosavljević, Jasmina Popović i Aleksandra Petrić KLINIČKE I HISTOLOŠKE KARAKTERISTIKE KARCINOMA ENDOMETRIJUMA KOD GOJAZNIH ŽENA.....	709-714
---	---------

Ljiljana Marković-Denić, Jadranka Maksimović, Gorica Sbutega-Milošević, Isidora Sbutega i Miloš Maksimović ZNAJNE STUDENATA MEDICINE O BOLNIČKIM INFEKCIJAMA.....	715-718
--	---------

PRIKAZI SLUČAJEVA

Ljiljana Vasić OSTEOLIZA KOSTIJU ŠAKE METASTATSKIM DEPOZITIMA KARCINOMA KOLONA –PRIKAZ SLUČAJA.....	719-722
--	---------

Nikola Burić, Dragan Krasić, Zoran Pešić i Goran Jovanović MIKROVASKULARNI SUBMENTALNI REŽANJ NADOGRAĐEN (PRELAMINIRAN) ORALNOM SLUZOKOŽOM U REKONSTRUKCIJI LATERALNOG DEFEKTA NOSA.....	723-727
---	---------

Momčilo Đorđević, Božidar Jovanović i Gordana Đorđević NEPOZNATA TRUDNOĆA – PRIKAZ SLUČAJA.....	728-730
--	---------

IZVEŠTAJI SA KONGRESA.....	731
----------------------------	-----

CONTENTS

EDITORIAL

Aleksandar Knežević ECLECTICISM IN CONTEMPORARY MEDICINE AND PSYCHIATRY.....	593-594
---	---------

ORIGINAL STUDY

Jovana Višnjavac, Aleksandra Novakov-Mikić, Aleksandra Nikolić and Nemanja Višnjavac LAMELLAR BODY COUNT IN AMNIOTIC FLUID FOR ASSESSING FETAL LUNG MATURITY.....	595-600
In-Ho Jeon, Ivan Micić, Byung-Woo Lee, Seong-Man Lee, Poong-Tak Kim and Predrag Stojiljković SIMPLE IN SITU DECOMPRESSION FOR IDIOPATHIC CUBITAL TUNNEL SYNDROME USING MINIMAL SKIN INCISION.....	601-606
Goran Malenković, Tihomir Dugandžija, Aljoša Mandić, Marija Velaga, Olivera Tešić and Marina Popović LINEAR TREND IN PATIENTS WITH OVARIAN CANCER IN PERIOD 2001-2008 AT ONCOLOGY INSTITUTE OF VOJVODINA.....	607-610
Branka Koprivica, Teodora Beljić-Živković and Tatjana Ille THE EFFECTS OF METFORMIN PLUS SULFONYLUREA THERAPY ON CLINICAL FEATURES OF THE METABOLIC SYNDROME.....	611-615
Snežana Radovanović, Caslav Milić and Sanja Kocić GENERAL CHARACTERISTICS OF PSYCHOACTIVE SUBSTANCES CONSUMPTION AND ABUSE AMONG HIGH SCHOOL POPULATION.....	616-619
Aleksandar Klačnja, Otto Barak, Jelena Popadić-Gačša, Miodrag Drapšin, Aleksandar Knežević and Nikola Grujić ANALYSIS OF ANAEROBIC CAPACITY IN ROWERS USING WINGATE TEST ON CYCLE AND ROWING ERGOMETER.....	620-623
Ivanka Zelen, Marina Mitrović, Aleksandra Jurišić-Škevin and Slobodan Arsenijević ACTIVITY OF SUPEROXIDE DISMUTASE AND CATALASE AND CONTENT OF MALONDIALDEHYDE IN SEMINAL PLASMA OF INFERTILE PATIENTS.....	624-629
Tamara Dragović, Boris Ajdinović, Vesna Ilić, Zvonko Magić, Zoran Anđelković and Nikola Kocev INDIVIDUAL RENAL HEMODYNAMIC RESPONSE TO CHRONIC ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKADE AND THE INFLUENCE ON THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM GENE POLYMORPHISMS.....	630-637
Ana Munjiza, Dragan J. Stojiljković, Bojana Milekić, Olgica Latković, Miroslava Jašović-Gašić and Nada P. Marić STIGMATIZATION OF A PERSON VISITING PSYCHIATRIST DEPENDS ON OBSERVER'S GENDER.....	638-642
Milan Rančić, Lidija Ristić and Ivana Stanković INFECTIVE COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH LUNG CANCER.....	643-647
Negra Terzić, Vladimir Lj. Jakovljević, Nada Milanović, Violeta Jačimović and Ljubica Živić CONDITION OF HEARING SENSE AND TINNITUS BEFORE AND AFTER THE TREATMENT OF OTOSCLEROSIS.....	648-651
Vera Čelić, Milica Dekleva, Anka Majstorović, Nenad Radivojević, Nada Kostić and Zorica Čaparević MYOCARDIAL PERFORMANCE INDEX: PREDICTION AND MONITORING OF REMODELING AND FUNCTIONING OF THE LEFT VENTRICLE AFTER FIRST MYOCARDIAL INFARCTION.....	652-655

REVIEW ARTICLES

Milena Veljković and Slavimir Veljković THE RISK OF BREAST, CERVICAL, ENDOMETRIAL AND OVARIAN CANCER IN ORAL CONTRACEPTIVE USERS.....	657-661
Vesna V. Radović PREDICTIVE VALUE OF INFLAMMATION AND MYOCARDIAL NECROSIS MARKERS IN ACUTE CORONARY SYNDROME.....	662-667
Sandra Živanović, Sandra Nikolić, Milorad Jevtić and Sanja Kocić INFLAMMATION IN KNEE OSTEOARTHRITIS – CAUSE OF AGGRAVATION.....	668-673
Dejan Petrović and Biljana Stojimirović SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM – RISK FACTOR FOR DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS.....	674-680
Jasmina Đorđević-Jocić, Gordana Zlatanović, Dragan Veselinović, Gordana Stanković-Babić, Milena Vujanović and Maja Živković OCULAR PSEUDOEXFOLIATION SYNDROME.....	681-688
Goran Marušić, Saša Vojinović and Ivan Levakov TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED PROSTATIC CANCER.....	689-695
Marija Knežević-Pogančev RISK OF VACCINATION IN CHILDREN WITH EPILEPSY.....	696-700
Marija Zdravković, Mirjana Krotin, Marina Deljanin-Ilić and Darko Zdravković QUALITY OF LIFE EVALUATION IN CARDIOVASCULAR DISEASES.....	701-704
PROFESSIONAL ARTICLES	
Mina Cvjetković-Bošnjak and Branislava Soldatović-Stajić SIDE EFFECTS OF ANTIPSYCHOTIC AGENTS – NEUROLEPTIC MALIGNANT SYNDROME.....	705-708
Predrag Vukomanović, Ranko Kutlešić, Milan Stefanović, Mileva Milosavljević, Jasmina Popović and Aleksandra Petrić CHARACTERISTICS OF ENDOMETRIAL CARCINOMA IN OBESE WOMEN.....	709-714
Ljiljana Marković-Denić, Jadranka Maksimović, Gorica Sbutega-Milošević, Isidora Sbutega and Miloš Maksimović MEDICAL STUDENTS' KNOWLEDGE ABOUT HOSPITAL INFECTIONS.....	715-718
CASE REPORT	
Ljiljana Vasić OSTEOLYSIS OF HAND BONES DUE TO METASTATIC DEPOSITS FROM COLON CANCER – A CASE REPORT.....	719-722
Nikola Burić, Dragan Krasić, Zoran Pesić and Goran Jovanović MICROVASCULAR SUBMENTAL ISLAND FLAP PRELAMINATED WITH ORAL MUCOSA IN RECONSTRUCTION OF THE LATERAL DEFECT OF NOSE.....	723-727
Momčilo Đorđević, Božidar Jovanović and Gordana Đorđević UNKNOWN PREGNANCY-PRESENTATION OF THE CASE.....	728-730
CONGRESS REPORTS	731

UVODNIK EDITORIAL

Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
Klinika za psihijatriju
Medicinski fakultet Novi Sad

Uvodnik
Editorial
UDK 61:141.338
UDK 616.89.414.338

EKLEKTICIZAM U SAVREMENOJ MEDICINI I PSIHIJATRIJI

ECLECTICISM IN CONTEMPORARY MEDICINE AND PSYCHIATRY

Aleksandar KNEŽEVIĆ

Tokom XX veka nagomilana medicinska znanja i veštine imali su za cilj da se unapredi utvrđivanje prirode, kao i zbrinjavanje najrazličitijih bolesti.

Modernizaciju dijagnostičkih i terapijskih postupaka nužno je pratila i potreba lekara da se usmeravaju na sve uža područja svog stručnog opredeljenja – specijalizacije i uže specijalizacije, kako bi pouzdanije ovladali nadolazećim medicinskim znanjima.

Mnogi lekari su se u stručnom pogledu u okvirima svojih užih specijalizacija ekskluzivno zaduživali za bolesti pojedinih delova određenih organskih sistema, zapostavljajući pritom sva druga relevantna područja svoje osnovne specijalizacije.

Ovako uska i preuska stručna opredeljenja s vremenom su toliko daleko otišla, do te mere da se komadanjem telesnosti bolesnika gubila nužna celina i obuhvatnost uvida u postojeću bolest i ličnost bolesnika. Tako se širina pristupa u medicini (*Ars medica*) počela postepeno pretvarati u čist zanat, a lekari u majstore (sektorski tehnokratizam i dekonstruktivizam u medicini).

Istovremeno je porast saznanja u području savremene psihijatrije doveo do izrazitih doktrinarnih podelela na različite psihijatrijske škole. Celina psihijatrije se, po načinu pristupa psihičkim poremećajima, počela deliti na biološku, psihološku i socijalnu psihijatriju. Biološka psihijatrija se utemeljava na naslednoj osnovi, patološkim strukturno-fiziološkim osnovama psihičkih poremećaja, kao i na primeni lekova – psihofarmaka, u vidu hemijskih sredstava lečenja. Psihološka – psihodinamička psihijatrija se oslanja na razumevanje i tumačenje smetnji u dinamici razvoja ličnosti kao uzroku mentalnih poremećaja, a opredeljuje se isključivo za psihoterapijski uticaj u lečenju. Konačno, socijalna psihijatrija smatra da su nepovoljne društvene okolnosti presudne u nastanku, toku i ishodu duševnih poremećaja i usmeravala je pažnju na socijalne intervencije u okruženju bolesnika. Dešavalo se da su ove tri psihijatrijske doktrine ili škole oštro i potpuno razdvojene, međusobno suprotstavljene, netrpeljive i isključive u primeni. Rezultat uzajamne nepodnošljivosti psihijatrijskih doktrina imao je štetne posledice koje su se svodile na jednostrano, pa time i nedovoljno, nepotpuno lečenje psihijatrijskih bolesnika.



Slika 1. Ilustracija somatskog dekonstruktivizma (iz psihopatološkog atlasa profesora G. Morozova iz Rusije)

Fig. 1. Illustration of somatic deconstructivism (taken from the *Psychopathological Atlas* by Prof. G. Morozov, Russia)

U ovovekovnoj postmodernoj medicini sve su češća i jedino ispravna zalaganja i nastojanja da se postojeće krute i neživotne podele i neslaganja doktrinarnog karaktera, kako u telesnoj medicini tako i u psihijatriji, prevaziđu obuhvatnim, ali ipak svedenim i prigodnim, eklektičnim načinom pristupa telesnim bolestima i psihičkim poremećajima. Eklektičan izbor zapravo znači da lekari, suočeni sa ogromnim raspoloživim saznanjima, treba da izgrade sopstvenu medicinsku doktrinu, biranjem i usvajanjem korisnih i prihvatljivih načela i rešenja iz više različitih doktrina kao izvora znanja. Na taj način bi lekari upriličili, već prema svojim mogućnostima i obrazovanju, sopstveni sistem obuhvatnijeg znanja i vešti-

na za svakodnevni klinički posao, kojim bi suvereno vladali. U eklektičkom pogledu bi i psihijatar odabrao i usvojio sebi najprihvatljivija načela i rešenja iz svih raspoloživih a različitih doktrina ili škola, biološke, psihološke i socijalne. Naime, u području psihijatrije, svaki duševni poremećaj, neuroza, depresija, shizofrenija, demencija ili alkoholizam ima istovremeno svoju biološku osnovu, psihološku genezu i socijalnu dimenziju, ali svaki od njih u različitoj meri. Eklektično dovođenje u vezu i puni sklad sva tri konstituenta svakog duševnog poremećaja, garantuje obuhvatno i temeljno lečenje svakog bolesnika. Na taj način bi savremeni lekar konačno uspeo da, bez obzira na neizmerna i različita saznanja, izgradi svoj način medicinskog razmišljanja i pristupa bolesnicima („kako najbolje znam i umem“). Neopterećen doktrinarnom jednostranošću i krutošću podela, ovakav lični, a zapravo eklektični medicinski sistem bio bi prikladan, upotrebljiv, koristan, jedino moguć.

Samo na eklektičan način se komplementarnom primenom značajnih sadržaja svake od postojećih doktrina sigurno izbegava isključivost, krutost, jednostranost, pa time i manjkavost primene samo jedne jedine doktrine u lečenju bolesti. Time se sasvim relativizuje oštrina veštačkih podela u medicini, kao

i međusobna suprotstavljenost biološkog, psihološkog i socijalnog pristupa u razumevanju i tretmanu duševnih poremećaja i bolesti.

Kada je reč o telesnim bolestima, eklekticism podrazumeva da se, pored doslednog usredsređenja na telesnost bolesti, u gotovo istoj meri obrati pažnja i na lična svojstva bolesnika. Izuzetno je značajno da li je telesni bolesnik preosetljiv, podozriv, potišten ili bezvoljan, kako bi se unapredila i podesila neophodna saradnja (komplijansa) između lekara i bolesnika. Ovo načelo važi za sve telesne bolesti, a posebno za šećernu bolest i kardiovaskularne poremećaje, a ima za cilj sveobuhvatnije i uspešnije lečenje osnovne somatske bolesti. Sve ovo treba činiti na osnovu eklektičke psihosomatske sintagme i strategije, po kojoj u gotovo svakoj telesnoj – somatskoj bolesti snažan a posebno trajan emocionalni naboj može imati istaknutu ulogu u nastajanju, razvoju i lečenju telesnih bolesti, kao i u osposobljavanju telesnih bolesnika za nesmetan život i rad, za što bolji kvalitet njihovih života.

Prema tome, u savremenom dobu postmoderne, lekar eklektičar je onaj koji slobodno i pragmatično preuzima, po svom izboru, iz različitih medicinskih doktrina svoje struke ono što je izrazito korisno za zbrinjavanje i lečenje bolesnika.

Rad je primljen 19. X 2010.

Prihvaćen za štampu 19. X 2010..

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:9-10:593-594.

ORIGINALNI NAUČNI RADOVI ORIGINAL STUDIES

Ginekološka ordinacija „Višnjevac”, Novi Sad¹
Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
Klinika za ginekologiju i akušerstvo²
Institut za laboratorijsku medicinu i patofiziologiju³

Originalni naučni rad
Original study
UDK 618.29-078
DOI: 10.2298/MPNS1010595V

BROJ LAMELARNIH TELA U PLODOVOJ TEČNOSTI U PROCENI ZRELOSTI FETALNIH PLUĆA

LAMELLAR BODY COUNT IN AMNIOTIC FLUID FOR ASSESSING FETAL LUNG MATURITY

Jovana VIŠNJEVAC¹, Aleksandra NOVAKOV-MIKIĆ², Aleksandra NIKOLIĆ³ i Nemanja VIŠNJEVAC²

Sažetak – Respiratorni distres sindrom nastaje kao posledica smanjene produkcije surfaktanta u plućima novorođenčeta, a njegova pojava se može u velikoj meri predvideti laboratorijskim postupkom procene zrelosti fetalnih pluća. Pneumocite tipa II vrše sintezu surfaktanta, pakujući ih u granule koje se nazivaju lamelarna tela. Broj lamelarnih tela može se odrediti veoma brzo i jednostavno pomoću kanala za trombocite hematološkog brojača ćelija, zahvaljujući sličnosti u dijametri između lamelarnih tela i trombocita. Cilj rada bio je da se statistički analizira i istakne značaj metode brojanja lamelarnih tela u plodovoj tečnosti prilikom procene zrelosti pluća ploda i da se odrede granične vrednosti koje će se koristiti za procenu fetalne zrelosti pluća. Statističkom analizom rezultata dobijenih iz 232 uzorka plodove tečnosti, vrednost broja lamelarnih tela od $42 \times 10^3/\mu\text{l}$ dobijena je kao optimalni prag odlučivanja za predikciju pojave respiratornog distres sindroma (senzitivnost 82,4% i specifičnost 64,6%). Vrednost lamelarnih tela od $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ dobijena je kao vrednost za predikciju zrelosti fetalnih pluća (senzitivnost 100%, specifičnost 12,6%). Metoda određivanja broja lamelarnih tela ima veliku prediktivnu vrednost u proceni zrelosti fetalnih pluća, uz visoku specifičnost i senzitivnost. Ova metoda pokazala se kao objektivna, jednostavna, brza, jeftina i izvodljiva u maloj količini uzorku, a ima značaj kao i tradicionalne metode određivanja fosfolipida.

Cljučne reči: Plodova tečnost; Prenatalna dijagnostika; Surfaktant; Respiratorni distres sindrom novorođenčeta; Zrelost fetalnih organa; Pluća + embriologija; Dijagnostičke tehnike, respiratorni sistem; Brojanje ćelija + metode

Uvod

Respiratorni distres sindrom (RDS) ili hijalino-membranska bolest pluća klinički je entitet koji se javlja pretežno kod prevremeno rođene dece zbog nedostatka surfaktanta. Nedostatak surfaktanta u alveolama uzrokuje veliku površinsku napetost na kraju ekspirijuma, nestabilnost alveola, gubitak volumena i nastanak atelektaze pluća [1].

Uprkos otkriću veštačkog surfaktanta i napretku koji je njegovo otkriće dovelo u stabilizaciji respiratornih funkcija, respiratorni distres sindrom i dalje predstavlja velik problem u neonatologiji. Mnoga istraživanja pokazuju da se prevalencija RDS kod novorođenčadi kreće 14,9–19%, dok je incidencija kod visokorizičnih trudnoća (dijabetes majki, prevremeni porođaj) oko 44,2% [2].

Surfaktant je heterogena smeša koja se sastoji od oko 90% fosfolipida i 10% proteina. Kao fundamentalna materija, surfaktant omogućava normalnu fiziologiju pluća na taj način što formira graničnu površinu između molekula vode i površine alveola, redukujući površinski pritisak skoro na nulu na kraju ekspiracije i tako sprečava kolaps pluća [3,4].

Pneumociti tipa II učestvuju u sintezi plućnog surfaktanta, pakujući ga u granule koje se nazivaju

lamelarna tela. Lamelarna tela pojavljuju se u citoplazmi pneumocita oko 24. gestacijske nedelje. Tokom trudnoće, broj lamelarnih tela se progresivno povećava, kao i njihov sadržaj funkcionalnom površinski aktivnom materijom [5,6]. Postajući sve brojnija u fetalnim alveolama, lamelarna tela fetalnim pokretima disanja, plućnom tečnošću dospevaju u plodovu tečnost. Stalna razmena tečnosti između alveola i amnionske šupljine prouzrokuje jednaku količinu lamelarnih tela, pa i jednaku koncentraciju surfaktanta u amnionskoj tečnosti i alveolama, što znači da nivo fetalnog surfaktanta u amnionskoj tečnosti ukazuje na količinu surfaktanta u alveolama fetusa. Ovo saznanje se koristi kao metod u prenatalnoj dijagnostici zrelosti pluća fetusa. Na rođenju, prilikom prvog udaha deteta, lamelarna tela se raspadaju i iz njih se oslobađa surfaktant [1,2,7].

Svi testovi koji se koriste za procenu zrelosti pluća baziraju se na određivanju pojedinih komponenti surfaktanta u amnionskoj tečnosti. Najčešće korišćeni testovi su: određivanje lecitin/sfingomijelin odnosa i fosfatidilglicerola, test stabilizacije pene, test fluorescentne polarizacije, određivanje optičkog denziteta plodove tečnosti na 650 nm i metoda određivanja broja lamelarnih tela u plodovoj tečnosti.

Skraćenice

- RDS – respiratorni distres sindrom
 LBC – metoda određivanja broja lamelarnih tela
 (*lamellar body count*)

Savremeni zlatni standard za procenu fetalne zrelosti pluća jeste određivanje fosfolipida (određivanje lecitin/sfingomijelin odnosa i fosfatidilglicerola) u uzorku amnionske tečnosti na tankoslojnoj hromatografiji. Ovi testovi, međutim, zahtevaju dosta vremena za izradu, skupi su i nisu konstantno dostupni za većinu laboratorija [1,7–9].

Metoda određivanja broja lamelarnih tela (LBC) koristi se u svetu već duže od jedne decenije, i sve više preuzima primat u prenatalnoj proceni maturiteta pluća, a smatra se da ima značaj kao i tradicionalne metode određivanja fosfolipida. Broj lamelarnih tela može se brzo, jednostavno i bez velikog materijalnog troška odrediti na osnovu upotrebe standardnog automatskog hematološkog brojača ćelija, te sličnosti u veličini između lamelarnih tela i trombocita [1,7,9].

Idealan test za određivanje fetalne zrelosti pluća trebalo bi da bude analitički tačan i precizan, oslobođen analitičkih smetnji, tehnički lako izvodljiv, da daje dobru procenu zrelosti pluća, pristupačan 24 sata dnevno, da se brzo izvodi, zahteva malu količinu uzorka i da je jeftin. Na osnovu mnogih analitičkih i kliničkih ispitivanja utvrđeno je da metoda brojanja lamelarnih tela zadovoljava mnoge od ovih kriterijuma [1,9].

Cilj rada bio je da se statistički analizira i istakne značaj metode brojanja lamelarnih tela u plodovoj tečnosti prilikom procene zrelosti pluća ploda i da se odrede granične vrednosti koje će se koristiti za procenu fetalne zrelosti pluća.

Materijal i metode

Istraživanje je sprovedeno kao prospektivna, komparativna studija na Klinici za ginekologiju i akušerstvo u Novom Sadu u periodu od aprila 2005. godine do marta 2006. godine.

Istraživanje je obuhvatilo dve grupe trudnica. Prva grupa obuhvata trudnice kod kojih je plodova tečnost sakupljana vaginalnim putem po spontanom prsnuću plodovih ovojaka, vaginalnim putem pri prokidanju plodovih ovojaka tokom započetog porođaja (amniotomija) i trudnice kod kojih je plodova tečnost sakupljana tokom carskog reza. Druga grupu obuhvata trudnice kod kojih je plodova tečnost sakupljana metodom kasne amniocenteze, a koje su imale jasne indikacije za ovaj vid uzorkovanja.

Kod svakog uzorka vođena je precizna evidencija o starosti trudnice, gestacijskoj nedelji trudnoće, bolestima trudnice, indikacijama zbog kojih se trudnoća kod pojedinih trudnica okončala carskim rezom i indikacijama za kasnu amniocentezu, kod trudnica čija je plodova tečnost sakupljena ovim vidom uzorkovanja.

Kriterijumi za isključenje iz istraživanja bili su nesigurna gestacijska starost, fetalne anomalije i monoamnionska blizanačka trudnoća.

Uzorci su skupljani u brizgalicu od 10 ml i nakon toga analizirani u laboratoriji Klinike za ginekologi-

ju i akušerstvo. Uzorci iz brizgalice prenose se u kive, a oni koji su bili vidljivo onečišćeni krvlju, mekonijumom ili sluzi bili su isključeni iz dalje analize. Samo uzorci koji su pokazivali vidljivo zamućenje centrifugirani su 5 minuta na 500 obrtaja, a potom su analizirani. Podatak da je uzorak bio centrifugiran, evidentiran je u protokol ispitivanja.

Uzorak potreban za određivanje broja lamelarnih tela iznosi svega oko 0,5 ml plodove tečnosti. Uzorak se pre brojanja blago promućka, kako bi se izbeglo taloženje lamelarnih tela. Brojanje lamelarnih tela vršeno je pomoću hematološkog brojača ćelija tipa Nikon-Koden (*Nikon-Kohden®*), na kanalu za trombocite, gde se određivanje njihovog broja bazira na određivanju volumena ćelije. Brojač pokazuje rezultat broja trombocita, to jest, u ovom slučaju, lamelarnih tela, koji je potrebno pomnožiti sa 1.000 kako bismo dobili rezultat broja lamelarnih tela u μ l. Brojač će prikazati i prisustvo belih krvnih zrnaca, crvenih krvnih zrnaca i hemoglobina, ako se nalaze u uzorku. Postojanje ovih onečišćenja je evidentirano.

Procena fetalne zrelosti pluća vršena je na taj način što su rezultati dobijeni pomoću metode brojanja lamelarnih tela u plodovoj tečnosti nakon porođaja komparirani sa kliničkim rezultatima pregleda novorođenčeta koje je izvršio pedijatar neonatolog. Dijagnoza RDS postavlja se na osnovu kliničke slike i RTG snimka pluća. Da bi se postavila dijagnoza RDS, potrebno je da postoji najmanje dva od sledećih klinički znakova: tahipneja (>60 /minutu), dispneja sa depresijom zida grudnog koša prilikom inspirijuma, lepršanje nosnica, ekspiratorno ječanje i cijanoza. RTG snimak pluća pokazuje hiperventilaciju pluća, difuzne retikularne šare plućnog parenhima i tečnost u horizontalnoj fisuri.

Dobijene vrednost lamelarnih tela zdrave novorođenčadi i one sa razvijenim RDS upotrebljene su za izradu ROC krive, na osnovu koje će se odrediti granična vrednost u cilju procene zrelosti fetalnih pluća.

Rezultati

Za određivanje graničnih vrednosti broja lamelarnih tela upotrebljena su 232 uzorka plodove tečnosti. Sto dvanaest uzoraka bilo je sakupljeno prokidanjem plodovih ovojaka (amniotomijom) neposredno pred porođaj (48,3%), 88 uzoraka sakupljeno je amniotomijom neposredno prilikom carskog reza (37,9%), a 32 uzorka plodove tečnosti prikupljena su metodom kasne amniocenteze kod kojih je porođaj usledio najkasnije u periodu od 72 sata od momenta uzorkovanja plodove tečnosti (13,8%).

Gestacijska starost, izražena u gestacijskim nedeljama, kretala se između 30. i 42. gestacijske nedelje, sa prosečnom gestacijskom starošću od 38,6 nedelja. Gestacijska starost trudnoća koje su se završile vaginalnim putem bila je 39,1 gestacijsku nedelju, kod trudnoća koje su se završile carskim rezom 38,6 nedelja, a trudnoće u kojima je plodova tečnost sakupljena kasnom amniocentezom i koje su završene u 72 sata nakon amniocenteze 36,7 gestacijskih nedelja.

U ukupnom uzorku, 50,4% uzoraka bilo je povezano sa komplikacijama usled bolesti majke ili patološkim razvojem trudnoće, a 49,6% uzoraka bilo je iz trudnoća koje nisu imale značajnije komplikacije.

Najveća zastupljenost komplikovanih trudnoća bila je u grupi uzoraka prikupljenih metodom kasne amniocenteze u svim slučajevima (100%). U grupi uzoraka prikupljenih tokom carskog reza komplikacije su bile učestale u 85,23%, dok je u grupi žena kod kojih se porođaj završio vaginalnim putem učestalost komplikacija bila samo 0,09%.

Značajne akušerske komplikacije postojale su u 117 slučajeva i to: prethodno završene trudnoće carskim rezom (23), anomalije karlice i materice (15), insulin zavisni dijabetes (14), oligohidramnion (13), eklampsija i preeklampsija (9), prerane kontrakcije (9), blizanačke trudnoće (8), hronična hipertenzija (8), anomalije položaja deteta (8), ekstremna gojaznost (5), prerano prsnuće plodovih ovojaka (5), astma (3), anhidramnion (3), ablacija placente (3), gestacijski dijabetes melitus (2), placenta previja (2), bolesti bubrega majke (2) i drugi patološki poremećaji (21).

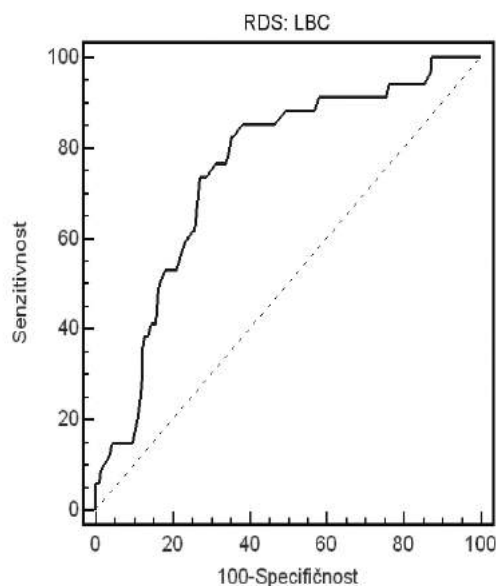
U 232 uzorka kod 34 novorođenčeta razvio se RDS, što znači da je incidencija javljanja bila 14,6%. Najveća incidencija od 46,8% bila je kod novorođenčadi koja su rođena iz rizičnih trudnoća, a kod kojih je uzorak sakupljen kasnom amniocentezom. Kod novorođenčadi rođenih carskim rezom incidencija je bila 10,23%, a najniža incidencija RDS od 8,93% zabeležena je kod novorođenčadi koja su rođena vaginalnim putem.

Poznato je da je prevremeni porođaj najčešći uzrok pojave RDS i da je kao takav obrnuto proporcionalan gestacijskoj starosti trudnoće u momentu rađanja deteta. Prosečna gestacijska starost trudnoća iz kojih su rođena deca sa RDS iznosila je 36,2 gestacijske nedelje, dok je prosečna gestacijska starost trudnoća iz kojih su rođena deca koja nisu razvila RDS bila 39 gestacijskih nedelja. Dobijena slika statističkih vrednosti ukazuje na to da između prosečne gestacijske starosti trudnoća iz kojih su rođena deca koja su razvila RDS i onih koja to nisu, izračunata pomoću t-testa, postoji visokostatistički značajna razlika ($p < 0,001$).

Prosečna vrednost broja lamelarnih tela u ispitivanoj grupi jeste $56,4 \pm 34,5$ u opsegu od 0 do 236. Prosečna vrednost broja lamelarnih tela kod trudnica čija novorođenčad nisu razvila RDS jeste $60,3 \pm 37,0$, dok je prosečna vrednost broja lamelarnih tela u grupi trudnica čija su novorođenčad razvila RDS $33,3 \pm 22,8$. Dobijena slika statističkih vrednosti, izračunata na osnovu t-testa, pokazuje da je visokostatistički značajna ($p < 0,001$).

ROC analizom predikcije pojave RDS kod novorođenčeta pomoću metode brojanja lamelarnih tela (LBC) dobijene vrednosti pokazuju da je vrednost ROC aree $0,751 \pm 0,039$ (95 CI $0,690 - 0,805$), što takođe ukazuje na veoma dobru prediktivnu sposobnost metode brojanja lamelarnih tela ($p < 0,001$) (Grafikon 1).

U Tabeli 1 prikazane su vrednosti senzitivnosti (procenat bolesnih otkrivenih testom) i specifičnosti (procenat zdravih otkrivenih testom) metode brojanja



Grafikon 1. ROC analiza predikcije RDS pomoću metode brojanja lamelarnih tela

Graph 1. ROC curve and fetal lung maturity assessment from lamellar body count

lamelarnih tela za različite vrednosti praga odlučivanja. Vrednost broja lamelarnih tela od $42 \times 10^3/\mu\text{l}$ dobijena je kao optimalni prag odlučivanja za predikciju pojave RDS (senzitivnost 82,4% i specifičnost 64,6%).

Tabela 1. Senzitivnost i specifičnost metode brojanja lamelarnih tela za različite vrednosti pragova odlučivanja

Table 1. Sensitivity and specificity of LBC at different cutoff points

Prag odlučivanja ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	Senzitivnost testa	Specifičnost testa
Cutoff points ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
≤ 11	14,7	95,5
≤ 21	29,4	87,9
≤ 31	52,9	81,8
$\leq 42^*$	82,4	64,6
≤ 56	88,2	42,9
≤ 79	91,2	24,2
≤ 100	100,0	12,6

*označava optimalni prag odlučivanja za predikciju pojave RDS za metodu brojanja lamelarnih tela/*represents an optimal threshold when opting for the method of lamellar body count in predicting the development of RDS

Diskusija

Tokom istraživanja prikupljeno je 112 (48,3%) uzoraka plodove tečnosti neposredno pred vaginalni porođaj, 88 (37,9%) tokom carskog reza i 65 plodovih tečnosti sakupljenih kasnom amniocentezom. Pri tome je 32 (13,8%) uzorka plodove tečnosti, od 65 primeraka sakupljenih kasnom amniocentezom, uključeno u statističku obradu podataka, jer se trudnoća završila porođajem unutar 72 sata od momenta uzorkovanja. Većina podataka iz literature ukazuje na to da je uzorak plodove tečnosti sakupljen amniocente-

zom reprezentativan i da u potpunosti odražava stanje maturiteta pluća, ako od trenutka uzorkovanja pa do porođaja ne prođe više od 72 sata [1,2,7,10].

Prosečna gestacijska starost trudnoće u porođajima koji su se završili vaginalnim putem bila je 39,1 gestacijska nedelja, u porođajima završenih carskim rezom 38,6 nedelja, a u uzorcima skupljenih amniocentezom 36,7 gestacijskih nedelja. Niža gestacijska starost u visokorizičnim trudnoćama kod kojih je vršena amniocenteza govori da se trudnoća u ovoj grupi žena često zbog rizičnosti, kako po majku tako i po dete, završavala elektivnim porođajem.

U posmatranom uzorku rođeno je 27 nedonoščadi (deca rođena pre 37. gestacijske nedelje), što čini incidenciju od 11,64%. Iako je način završetka trudnoće diktiran stanjem trudnoće, najveći broj nedonoščadi rođen je iz visokorizičnih trudnoća kojima je rađena kasna amniocenteza, čak 43,75%. U literaturi se spominje incidencija nedonoščadi kod visokorizičnih trudnoća od 30%, pa do čak 51,92% [1,2].

Tokom istraživanja praćene su i beležene komplikacije koje su pratile pojedine trudnoće. Čak je 50,4% trudnoća bilo iskomplikovano bolestima majke ili patološkim razvojem trudnoće. Pojedine trudnice imale su više od jedne komplikacije. Neke od najučestalijih akušerskih komplikacija bile su: prethodno završene trudnoće carskim rezom, anomalije karlice i materice, insulin zavisni dijabetes, oligohidramnion, eklampsija i preeklampsija, prerane kontrakcije, blizanačke trudnoće, hronična hipertenzija i druge. U literaturi se navodi slična učestalost akušerskih komplikacija, sa većom dominacijom komplikacija usled izoimunizacije, placente previje i polihidramniona [2,11].

Utvrđeno je da je u posmatranom uzorku incidencija pojave RDS bila 14,6%, što je u saglasnosti sa rezultatima dobijenim u drugim studijama [7,9, 11–13], a u kojima se kretala između 11% i 18%. Najveća zastupljenost RDS bila je u grupi uzoraka plodove tečnosti sakupljenih kasnom amniocentezom, u kojih je incidencija pojave RDS bila 46,8%, što je i očekivano, jer se radilo o rizičnim trudnoćama. U literaturi se sreću različiti podaci o incidenciji RDS u visokorizičnim trudnoćama koji se kreću od 23% pa sve do 44,2% [2], a koja je bila uslovljena postojećim nivoom razvijenosti prenatalne i neposredne postnatalne zaštite u pojedinim sredinama gde su vršena istraživanja.

Porođaj pre 37. gestacijske nedelje predstavlja jedan od najznačajnijih riziko faktora za pojavu RDS, te smo pratili incidenciju pojave RDS u ovoj visokorizičnoj populaciji koja iznosi 55,56%. Podaci iz literature navode različite incidencije pojave RDS kod prematurusa koje se kreću od 46,4%, pa sve do 82,6% [2,7]. Pojava je, pre svega, uslovljena stepenom prenatalne zdravstvene zaštite koja se ogleda u prenatalnoj primeni kortikosteroidnih preparata, kao i stepenom neposredne postnatalne zaštite, koja se ogleda u primeni surfaktanta i veštačke ventilacije.

Šećerna bolest majke još je jedan značajni riziko faktor u razvoju RDS kod novorođenčadi. U našem uzorku, incidencija pojave RDS novorođenčadi obolelih od dijabetesa iznosi 46,67%. Nijedan autor ne

daje ovako visoku incidenciju pojave RDS kod majki obolelih od dijabetesa, pa možemo doći do zaključka da su trudnice obuhvaćene našim istraživanjem verovatno imale loše kontrolisanu šećernu bolest.

U grupi dece koja su razvila RDS prosečna gestacijska starost u trenutku rođenja iznosila je 36,2 gestacijske nedelje, a u grupi dece koja nisu razvila RDS 39 gestacijskih nedelja. Ova razlika ukazuje na to da se RDS češće javlja kod prevremeno rođene dece. Primećeno je i da su trudnice čija su deca razvila RDS bile starije (prosečna starost 29,5 godina) od trudnica čija deca nisu razvila RDS (prosečna starost 28,1 godinu). Ova razlika u godinama mogla bi da ukaže na znatno veću učestalost komplikacija kod starijih trudnica.

U literaturi se posebno naglašava značaj prikupljanja nekontaminirane plodove tečnosti pri uzorkovanju materijala, jer se kontaminacija uzoraka krvlju, mekonijumom, mukusom, bakterijama i leukocitima bitno odražava na tačnost testova za procenu maturiteta pluća, dovodeći do, u zavisnosti od prirode kontaminacije, povećanja broja lažnopoziitivnih ili negativnih rezultata [1,2,7–9,14]. Stoga se uzorci koji su bili vidljivo onečišćeni krvlju, mekonijumom ili sluzi bili isključeni iz dalje analize.

U literaturi se sreću oprečni stavovi o potrebi centrifugiranja uzoraka iz kojih će se određivati broj lamelarnih tela pre svega zbog njihove labilnosti. Pojedini autori naglašavaju da uzorci ne bi trebalo da budu centrifugirani zbog velikog gubitka lamelarnih tela tokom centrifugiranja, čak do 40%, koja su inače veoma labilna [7,11,12]. Ašvud opisuje standardni protokol za laboratorijsku praksu i preporučuje da se uzorci centrifugiraju, ali ne više od 2 minuta na 400 obrtaja. Iako je gubitak lamelarnih tela manji od 8%, on ne utiče znatno na krajnji rezultat [9]. Pojedini autori tvrde da uzorci mogu biti centrifugirani, jer je gubitak lamelarnih tela zanemarljiv [2,5,13,14]. Pored ovih oprečnih stavova, u sprovedenom istraživanju 44% uzorka centrifugirano je zbog vidljivog zamućenja, 5 minuta na 500 obrtaja. To je bila najmanja brzina i najkraće vreme koje se moglo podesiti na aparatu za centrifugiranje koji poseduje laboratorija Klinike za ginekologiju i akušerstvo u Novom Sadu.

Na tržištu postoji velik broj hematoloških brojača ćelija koji koriste različite principe brojanja ćelija. Mnoge izvedene studije pokazale su velika odstupanja u utvrđenim graničnim vrednostima koje su izvedene na različitim hematološkim brojačima. Smatra se da su ove razlike uslovljene, pre svega, različitim principima kojima se koriste hematološki brojači u raspoznavanju i brojanju partikula. Ovi rezultati ukazuju na to da svaka laboratorija koja je zainteresovana za primenu ovog testa treba da, na osnovu hematološkog brojača koji poseduje, serijama analiza utvrdi granične vrednosti broja lamelarnih tela [11]. U našoj studiji brojanje lamelarnih tela vršeno je pomoću hematološkog brojača ćelija tipa Nikon-Koden (*Nikon-Kohden*®), na kanalu za trombocite, gde se određivanje njihovog broja bazira na određivanju volumena ćelije.

Vrednost broja lamelarnih tela kretala se od 0 do 236, a prosečna vrednost broja lamelarnih tela u ispitanjima u grupi je 56,4±34,5. Prosečna vrednost broja lamelarnih tela kod trudnica čija novorođenčad nisu razvila RDS je 60,3±37,0, dok je prosečna vrednost broja lamelarnih tela u grupi trudnica čija su novorođenčad razvila RDS 33,3±22,8. Dobijena slika statističkih vrednosti je visokostatistički značajna ($p < 0,001$).

ROC analizom predikcije pojave RDS kod novorođenčeta pomoću metode brojanja lamelarnih tela dobijene vrednosti pokazuju da je vrednost ROC aree 0,751±0,039 (95 CI 0,690-0,805), što takođe ukazuje na veoma dobru prediktivnu sposobnost ove metode ($p < 0,001$).

Vrednost broja lamelarnih tela od $42 \times 10^3/\mu\text{l}$ dobijena je kao optimalni prag odlučivanja za predikciju pojave RDS (senzitivnost 82,4% i specifičnost 64,6%). Vrednost lamelarnih tela od $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ možemo uzeti kao vrednost za predikciju zrelosti fetalnih pluća (senzitivnost 100%, specifičnost 12,6%).

Vrednost lamelarnih tela od $21 \times 10^3/\mu\text{l}$ smanjuje broj lažnopolozitivnih rezultata, pa ova vrednost pokazuje senzitivnost od 29,4% i specifičnost od 87,9%.

Vrednost lamelarnih tela od $5 \times 10^3/\mu\text{l}$ jeste vrednost u kojoj nije bilo lažnopolozitivnih rezultata, pa ova vrednost pokazuje senzitivnost od 5,9% i specifičnost od 100%.

Vrednosti lamelarnih tela između $42 \times 10^3/\mu\text{l}$ i $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ smatramo vrednostima u kojima postoji intermedijerni rizik od pojave RDS.

U literaturi se sreću različite vrednosti lamelarnih tela u predikciji zrelosti fetalnih pluća. Vrednosti su dobijene na osnovu rada po različitim protokolima, na različitim hematološkim brojačima koji broje trombocite pomoću različitih principa (Tabela 2).

Američko udruženje akušera i ginekologa (ACOG) 1996. godine dalo je preporuku kaskadnog pristupa u testiranju maturiteta pluća. Preporučeno je da se najpre rade brzi testovi, kao što su TDxFLM II test ili LBC, a ako rezultat ukazuje na to da je reč o izraženom maturitetu ili imaturitetu, nije potrebno izvođenje drugih testova. Ako se pokaže da rezultati ne pokazuju tako očite vrednosti ili ako su dobijeni rezultati bliži utvrđenim graničnim vrednostima, trebalo bi iskoristiti još neki od dostupnih testova.

Primena kaskadnog testiranja zrelosti pluća dovela je do velike uštede materijalnih sredstava zdravstvenog fonda (utvrđeno je da je u Sjedinjenim Američkim Državama u 1998. godini primena ovog standar-

Tabela 2. Prikaz referencija pojedinih autora u određivanju optimalnog praga za vrednost LBC u odlučivanju za predikciju RDS
Table 2. Outcome studies examining the utility of LBC for predicting fetal lung maturity

Referencija Reference	N	Centrifugirano Centrifuge	LBC (μl) $\times 10^3$	Senzitivnost Sensitivity (%)	Specifičnost Specificity (%)
Chapman [11]	88	NE	35,4	100	68
Roiz-Hernandez [12]	264	NE	57	92	71
Ross [7]	123	NE	41,5	90	88
Abd El Aal [2]	73	500X5min	15	100	100
Piazze [16]	105	300X10min	20	94	72
Beinlich [17]	68	300X5min	30	83	67
Greenspoon [18]	70	NE	46	100	89
Lee [19]	170	500X3min	50	100	73
Dalence [20]	130	276X5min	30	100	64
Fakhoury [21]	56	500X5min	30	100	100
Ashwood [22]	247	400X2min	55	100	59
Bowie [23]	56	1000X5min	30	100	54

da smanjila godišnje bolničke troškove za 9,8 miliona dolara) [1,7].

Trenutno je stav da granične vrednosti testova treba da budu iskazane tako da senzitivnost bude maksimalno izražena i da vrednosti koje će predvideti zrelost smanje rizik za rađanje novorođenčadi sa nezrelim plućima. Mogući problem ovog stava je upotreba istih graničnih vrednosti, koje se koriste za sva gestaciona doba, bez obzira na činjenicu da u zavisnosti od gestacijske starosti raste ili opada rizik od RDS [1,7,13-15].

Zaključak

Metoda određivanja broja lamelarnih tela ima veliku prediktivnu vrednost u proceni zrelosti fetalnih pluća, uz visoku specifičnost i senzitivnost. Ova metoda pokazala se kao objektivna, jednostavna, brza, jeftina i izvodljiva u malom uzorku od plodove tečnosti.

Određen je optimalni prag predikcije zrelosti fetalnih pluća pomoću metode brojanja lamelarnih tela, ali za određivanje graničnih vrednosti ovog testa potrebno je sprovođenje studije koja bi obuhvatila znatno veći broj ispitanika i adekvatan protokol laboratorijskog rada, uz uvažavanje gestacijske starosti trudnoće i faktora visokog rizika, kao što je dijabetes melitus.

Literatura

- Grenache D, Gronowski A. Fetal lung maturity. Clin Biochem 2006;39(1):1-10.
- Abd El Aal D, Elkirshy A, El-Kabsh Y. Lamellar body count as a predictor of neonatal lung maturity in high-risk pregnancies. Int J Gynecol Obstet 2005;89(11):19-25.
- Ridsdale R, Post M. Surfactant lipid synthesis and lamellar body formation in glycogen/laden type II cells. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2004;287:743-51.
- Vermehren C, Frokjaer S, Aurstad T, Hansen J. Lung surfactant as a drug delivery system. Int J Pharm 2006;307(1):89-92.
- Deering S, Poggi S, Spong C, Barton F, Goodwin K, Ghidini A. Repeated assessment of the lamellar body count: what is the expected change over time? Am J Gynecol Obstet 2003;189(6 Suppl 1):S 223.
- Kotecha S. Lung growth: implications for the newborn infant. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2000;82:F69-74.
- Ross G, Bever F, Uddin Z, Hockman E, Herman B. Decreased laboratory testing for lecithin-to-sphingomyelin ratio and phosphatidylglycerol after fetal lung maturity assessment from lamellar body count in amniotic fluid. J Am Osteopath Assoc 2002;102:423-7.

8. Szallasi A, Gronowski A, Eby C. Lamellar body count in amniotic fluid: a comparative study of four different hematology analyzers. *Clin Chem* 2003;49:994-7.
9. Ashwood E. Standards of laboratory practice: evaluation of fetal lung maturity. *Clin Chem* 1997;43:211-4.
10. Wijnberger L, de Kleine M, Voorbij H, van de Leur J, Bruinse H, Visser G. The effect of clinical characteristics on the lecithin/sphingomyelin ratio and lamellar body count: a cross-sectional study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;14:373-83.
11. Chapman J, Ashwood E, Feld R, Wu A. Evaluation of two-dimensional cytometric lamellar body counts on the ADVIA® 120 hematology system for estimation of fetal lung maturation. *Clin Chim Acta* 2004;340:85-92.
12. Roiz-Hernandez J, Navarro-Solis E, Carreon-Valdez E. Lamellar body as a diagnostic test of fetal lung maturity. *Int J Gynecol Obstet* 2002;77(3):217-21.
13. Sciscione A, Hoffman M, Loomis M, Wilson P, Christine D. What is the optimal lamellar body count for predicting fetal lung maturity? *Am J Gynecol Obstet* 2003;189(6 Suppl 1):S 179.
14. Wijnberger L, de Kleine M, Voorbij H, Arabin B, Bruinse H, Visser G. Prediction of fetal lung immaturity using gestational age, patient characteristics and fetal lung maturity tests: a probabilistic approach. *Arch Gynecol Obstet* 2010;281(1):15-21.
15. Karcher R, Sykes E, Batton D, Uddin Z, Ross G, Hockman E. Gestational age-specific predicted risk of neonatal respiratory distress syndrome using lamellar body count and surfactant-to-albumin ratio in amniotic fluid. *Am J Gynecol Obstet* 2005;193: 1680-4.
16. Piazzese JJ, Anceschi MM, Maranghi L, Porpora MG, Cosmi EV. The biophysical/biochemical test: a new marker of fetal lung maturity in borderline cases. *J Reprod Med* 1999;44(7):611-5.
17. Beinlich A, Fischass C, Kaufmann M, Schlosser R, Dericks-Tan JS. Lamellar body counts in amniotic fluid for prediction of fetal lung maturity. *Arch Gynecol Obstet* 1999;262(3-4):173-80.
18. Greenspoon JS, Rosen DJ, Roll K, Dubin SB. Evaluation of lamellar body number density as the initial assessment in a fetal lung maturity test cascade. *J Reprod Med* 1995;40(4):260-6.
19. Lee I, Cho Y, Kim A, Min W, Kim K, Mok J. Lamellar body count in amniotic fluid as a rapid screening test for fetal lung maturity. *J Perinatol* 1996;16:176-80.
20. Dalence CR, Bowie LJ, Dohnal JC, Farrell EE, Neerhof MG. Amniotic fluid lamellar body count: a rapid and reliable fetal lung maturity test. *Obstet Gynecol* 1995;86:235-9.
21. Fakhoury G, Daikoku NH, Benser J, Dubin NH. Lamellar body concentrations and the prediction of fetal pulmonary maturity. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:72-6.
22. Ashwood ER, Palmer SE, Taylor JS, Pingree SS. Lamellar body counts for rapid fetal lung maturity testing. *Obstet Gynecol* 1993;81:619-24.
23. Bowie LJ, Shammo J, Dohnal JC, Farrell EE, Vye MV. Lamellar body number density and the prediction of respiratory distress. *Am J Clin Pathol* 1991;95:781-6.

Summary

Introduction

Respiratory distress syndrome (RDS) of the newborn infant caused by immaturity of fetal lung is a very serious clinical problem. Surfactant is stored in the form of lamellar bodies. They are secreted into alveolar space and passed into amniotic fluid where they can be found. The similarity of lamellar body size to platelet size permits the use of a standard automated hematology cell counter to estimate the number of lamellar bodies in amniotic fluid.

Material and Methods

We conducted a prospective clinical study from 2005 - 2006 on amniotic fluid samples. Amniotic fluid samples were collected near delivery by transvaginal amniotomy, amniotomy during Cesarean section and 72 hours before delivery by amniocentesis. A hematology analyzer (Nikon - Kohden®) was used to determine the lamellar body counts. After birth of newborns we compared their complete clinical examination results particu-

larly emphasizing the prediction of the method of RDS by lamellar body count. Maximally specific lamellar body cutoffs for maturity and immaturity were determined using ROC curves.

Results and Discussion

Of 232 amniotic fluid samples which were tested, 112 samples were collected by transvaginal amniotomy, 88 were taken during Cesarean delivery and 32 samples were collected by amniocentesis. The incidence of RDS was 14.6%. ROC curves were used to identify cut points for the test. We found that LBC is a good screening test for predicting fetal lung maturity with the area under the curve of 0.751. LBC cutoff of $42 \times 10^3/\mu\text{l}$, with sensitivity of 82.4% and specificity of 64.6%, proved best for predicting fetal lung maturity.

Conclusion

LBC is a good screening test for predicting fetal lung maturity. The advantages of LBC are speed, objectivity, low price, low sample volume required and universal availability.

Key words: Amniotic Fluid; Prenatal Diagnosis; Pulmonary Surfactants; Respiratory Distress Syndrome, Newborn; Fetal Organ Maturity; Lung + embryology; Diagnostic Techniques, Respiratory System; Cell Count + methods

Rad je primljen 1. IX 2008.

Prihvaćen za štampu 11. IX 2008.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:9-10:595-600.

Kyungpook National University, Daegu, Korea
 Department of Orthopaedic Surgery, School of Medicine¹
 Clinical Centre Niš
 Clinic for Orthopaedic Surgery and Traumatology²

Originalni naučni rad
Original study
 UDK 616.833:616.717]-089
 DOI: 10.2298/MPNS1010601J

SIMPLE *IN SITU* DECOMPRESSION FOR IDIOPATHIC CUBITAL TUNNEL SYNDROME USING MINIMAL SKIN INCISION

JEDNOSTAVNA IN SITU DEKOMPRESIJA KOD IDIOPATSKOG SINDROMA KUBITALNOG TUNELA UZ KORIŠĆENJE MINIMALNE KOŽNE INCIZIJE

In-Ho JEON¹, Ivan MICIĆ², Byung-Woo LEE¹, Seong-Man LEE¹,
 Poong-Tak KIM¹ and Predrag STOJILJKOVIĆ²

Summary – Cubital tunnel syndrome is one of the most frequently occurring compression neuropathy in the upper limb next to carpal tunnel syndrome. Recent minimal invasive technique has prompted us to gain clinical experience with simple *in situ* decompression with minimal skin incision for idiopathic cubital tunnel syndrome. Sixty six consecutive patients with cubital tunnel syndrome were treated using minimal skin incision technique. The mean age of the patients was 49.7 (range: 15-77) years and average follow up period was 23.9 months (range: 12-60 months). The severity of ulnar neuropathy was classified according to the McGowan classification: there were 17 in grade I, 47 in grade II and 2 in grade III. A preoperative nerve conduction study was done by inching method, which revealed motor conduction delay around the medial epicondyle. All operations were carried out in a day surgery unit under local anesthetics. The postoperative outcome was evaluated by Messina classification. The mean duration of the operation was 12 minutes. The technique was highly satisfactorily esthetic for all. Over 80% of the patients were completely satisfied with the procedure taking into consideration their symptoms. Postoperative outcome measures and patient satisfactions (pain, return to normal activities and work, scar and pillar tenderness) were comparable with published series of anterior transposition. The overall satisfactory results were recorded 81% in the patients of McGowan stage I and II. There were 2 cases of hematoma as a postoperative complication. This procedure is comparably effective alternative which involves less surgical trauma, morbidity and rehabilitation time with good surgical outcomes especially in mild and moderate degrees. Minimal skin incision is a simple, safe and effective method to treat patients with idiopathic cubital tunnel syndrome.

Key words: Decompression, Surgical; Cubital Tunnel Syndrome; Ulnar Nerve; Ulnar Nerve Compression Syndromes; Skin + surgery

Introduction

Cubital tunnel syndrome is one of the most frequently occurring compression neuropathy in the upper limb next to carpal tunnel syndrome [1].

In a mild case, conservative therapies such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS) and rest are useful. Passive hyperextension of the elbow and wrist joint is recommended to improve the excursion of the ulnar nerve as a physical therapy. A surgical treatment is indicated when there is no improvement of symptoms after a certain period of a conservative treatment or when wasting of intrinsic muscles is obvious. As for surgery methods, anterior transposition of the ulnar nerve [2], simple *in situ* decompression [3,4], medial epicondylectomy [5,6] are reported.

Minimally invasive surgical procedures have been developed to avoid conventional open invasive surgery with less surgical trauma in the various orthopaedic fields, and simple *in situ* decompression using minimal skin incision for cubital tunnel syndrome has been reported to provide similar results compared to conventional open procedure [7].

The purpose of this study is to describe the surgical technique of simple *in situ* decompression using minimal skin incision and report its clinical results in large series of patients treated by a single surgeon.

Material and Methods

Between January 2003 and May 2006, 66 elbows in 62 patients with cubital tunnel syndrome who had undergone surgical treatment at our institute were retrospectively reviewed.

An inclusion criterion was idiopathic cubital tunnel syndrome without associated pathology in the elbow joint. Any neuropathy related with elbow joint deformity or arthrosis, postoperative, double crush syndrome or tumorous condition were excluded. The study group consisted of 26 men (29 cases) and 36 women (37 cases). Three men and one woman presented bilateral cubital tunnel syndrome. The mean age of the patients was 49.7 years (ranging from 15 to 77 years) and the mean follow up period was 23.9 months (ranging from 12 to 60 months) (**Table 1**).

The clinical examination showed that 89% of patients had positive Tinnel sign and elbow flexion test was positive in 86% of patients.

Preoperative severity of the symptoms was graded according to McGowan classification [8]. Grade I is for the patients who have paresthesia, grade II is for the patients who have weakness of interosseous muscle and grade III is for those who have definite paresthesia and weakness of interosseous muscle and claw hand. Seventeen cases were included in

Abbreviations:

FCU – flexor carpi ulnaris

Table 1. Demographics of study population**Tabela 1.** Demografija proučavane populacije

Ukupni broj pacijenata	62
Total number of patients	
Ukupni broj zahvata	66
Total number of procedures	
Žene/Female	36
Muškarci/Male	26
Desni laktovi/Right elbows	36
(uključujući bilateralno/including bilateral)	
Levi laktovi/Left elbows	30
(uključujući bilateralno/including bilateral)	
Starost (godine)/Age (years)	49,7 godina (raspon, 15–77 godina)
	49.7 years (range, 15 to 77 years)
Prosečna dužina trajanja simptoma	21 mesec (12–48 meseci)
Average duration of symptoms	21 months (12-48 months)
Prosečno vreme praćenja	23,9 meseci (12–60 meseci)
Average follow up	23.9 months (12-60 months)

grade I (mild), forty seven in grade II (moderate), and two in grade III (severe).

The diagnosis was made on the basis of clinical and neurophysiologic study.

Neurophysiologic Study

The preoperative neurophysiologic study was carried out using inching method (**Figure 1**). The technique is as follows. The room temperature was maintained between 20° to 24° and the patient's arm was abducted 45°, externally rotated and the elbow joint was flexed to 90°. An active electrode was placed at the belly of abductor digiti minimi muscle and a reference electrode was attached to the tendon of distal part. Along the course of the ulnar nerve, five different points centered at medial epicondyle; (1) 3 cm proximal from medial epicondyle, (2) 1 cm proximal to medial epicondyle, (3) medial epicondyle, (4) 1 cm distal to medial epicondyle, (5) 3 cm distal to medial epicondyle, were marked and stimulated. Two points of each interval were stimulated and then latency gap between proximal and distal point was measured to calculate the ulnar nerve conduction velocity. The preoperative EMG study showed that the average nerve conducting velocity was 34.4 m/sec which was comparable to a normal range (56.3 ± 3.9 m/sec).

Postoperative Evaluation

The postoperative outcome was evaluated using Messina's [9] index. According to Messina's index, an excellent result is full recovery, a good result is almost complete recovery but with a decreased sensation and weakened motor activity, and a fair result presents a persistent change of sensation, loss of motor activity and muscle wasting, at the end, a poor results means no improvement of symptoms. The follow-up examinations evaluating pain and motor/sensory deficits were performed 3 and 9 months postoperatively.



Fig 1. Electrophysiologic study using an inching method. The right elbow is demonstrated with medial epicondyle marked with white arrow head. The patient's arm was abducted 45°, externally rotated and the elbow joint was flexed to 90°. An active electrode is placed at the belly of abductor digiti minimi muscle and a reference electrode is attached to the tendon of distal part. Along the course of the ulnar nerve, five different points centered at medial epicondyle; (1) 3cm proximal from medial epicondyle, (2) 1cm proximal to medial epicondyle, (3) medial epicondyle, (4) 1cm distal to medial epicondyle, (5) 3cm distal to medial epicondyle, were marked and stimulated.

Slika 1. Elektrofiziološka studija upotrebom inching metode. Pokazan je desni lakat sa medijalnim epikondilom označenim belom strelicom. Ruka pacijenta je u abdukciji na 45°, rotirana spolja i savijena u laktu pod uglom od 90°. Aktivna elektroda je postavljena na pripoj mišića abduktor digiti minimi, a referentna elektroda je prikačena na tetivu distalnog dela. Duž pravca ulnarnog nerva, pet različitih tačaka oko medijalnog epikondila markirano je i stimulirano; (1) 3 cm proksimalno od medijalnog epikondila, (2) 1 cm proksimalno od medijalnog epikondila, (3) medijalni epikondil, (4) 1 cm distalno od medijalnog epikondila, (5) 3 cm distalno od medijalnog epikondila.

Operative technique

All the procedures were performed by a senior surgeon in an outpatient setting under local anesthesia. The patient was in the supine position, and standard sterile draping with abducted shoulder and supinated forearm and a pneumatic tourniquet were used.

After the injection of local anesthetics (1% lidocaine 5 ml) into the posterior part of the medial condyle, 2 ml of pethidine and 2 ml of diazepam mixture was administered intravenously.

The skin incision was marked between the olecranon and medial epicondyle. A 1.5-2 cm longitudinal skin incision was made along the ulnar nerve just at the equal distance from the medial epicondyle.

After the skin incision had been done, a blunt soft tissue dissection revealed the ulnar nerve just posterior to the medial epicondyle. Special care was taken to avoid damaging the medial cutaneous nerve of forearm. Just behind the medial epicondyle, the proximal part of the ulnar nerve was exposed. A distal dissection along the ulnar nerve with fine scissors revealed the two heads of flexor carpi ulnaris (FCU). A fibrous band between the two heads of FCU, the so called „Osborne ligament”, was exposed and divided under

Table 2. Klinički ishod zasnovan na Messininoj klasifikaciji
Table 2. Clinical outcomes based on Messina's classification

	McGowan I (n=17)	McGowan II (n=47)	McGowan III (n=2)	Ukupno/Total (n=66)
Odličan Excellent	7 (42%)	17 (36%)	/	24 (36%)
Dobar/Good	8 (47%)	20 (43%)	1(50%)	29 (45%)
Umeren/Fair	2 (11%)	9 (19%)	1(50%)	12 (17%)
Slab/Poor	/	1 (2%)	/	1 (2%)

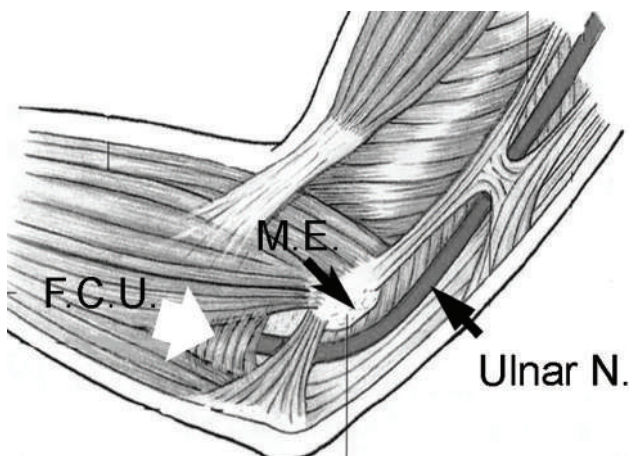


Fig 2. Schematic drawing of the medial elbow. The ulnar nerve and medial epicondyle (M.E.) are marked with black arrows and fibrotic arch between two heads of flexor carpi ulnaris (Osborne's ligament) is marked with white arrow

Slika 2. Šematski prikaz unutrašnje strane laktva. Ulnarni nerv i medijalni epikondil (M. E.) označeni su crnim strelicama. Vlaknasti luk između dve glave flexor carpi ulnaris (Osbornov ligament) označen je belom strelicom

direct vision (**Figure 2**). This was the main pathologic structure of the ulnar nerve entrapment.

The transection of the Osborne ligament proceeded snip by snip and was carefully directed with the scissors in the longitudinal axis of the ulnar nerve. Upon completing the transection of the ligament, the distal part of the ulnar nerve was shown penetrating into the muscle of FCU (**Figure 3**).

After the ulnar nerve decompression, any associated pathologies such as a mass lesion or ganglion should be inspected.

The stability of the ulnar nerve was checked with passive flexion and extension of the elbow joint. After the complete hemostasis and incision suturing, the compressive dressing was applied and the patient was advised to immobilize the elbow for a couple of days. After that, a range of motion for activities of daily living was allowed.

Results

1. Clinical results

The mean duration of the operation was 12 minutes. The mean length of skin scar was 1.9 cm (ranging from 1.5-2.5 cm) According to Messina's patient's satisfaction classification, the result of postoperative satisfaction

was excellent in 24 cases, good in 29 cases, fair in 12 cases, and poor in 1 case.

Over 80% of patients reported that the symptoms were relieved after the operation. Generally speaking, satisfactory results were recorded in over 81% of the patients of McGowan stage I and II but in one out of two patients of McGowan stage III (**Table 2**).

2. Operative finding

Most of the ulnar nerve was compressed by the Osborne ligament and this was effectively decompressed after the surgical release of the ligament. The compressed area of the ulnar nerve was measured using a ruler during the operation. The average width and length was 3 cm and 2.7 cm, respectively (range: width from 2.4-3.3 cm, length from 2.6-3.2 cm)

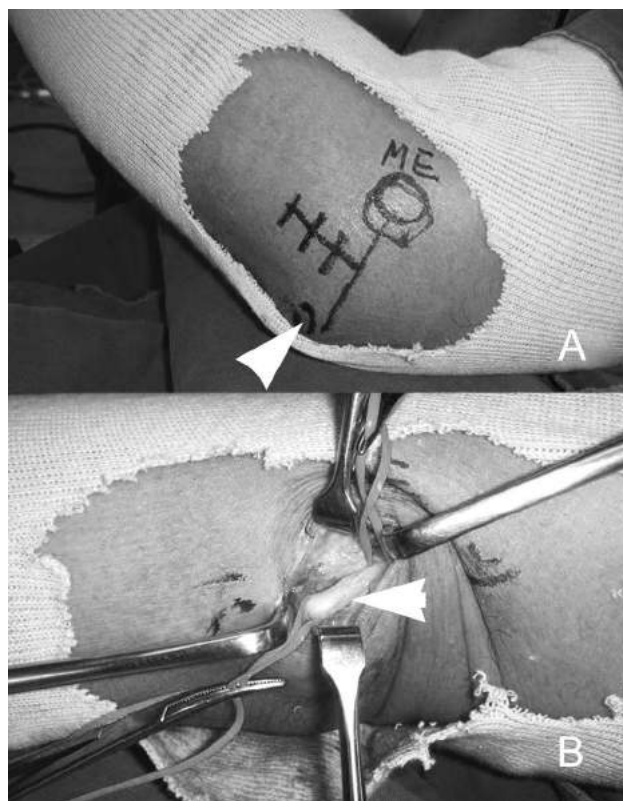


Fig 3. A. A 1.5-2cm longitudinal skin incision was made between the medial epicondyle and the olecranon (white arrow head). **B.** The Osborne's ligament was transected and the ulnar nerve was visualized

Slika 3. A. 1,5-2 cm uzdužni rez ne koži urađen je između medijalnog epikondila i olekranona (vrh bele strelice). **B.** Osbornov ligament je rasečen i ulnarni nerv je postao vidljiv

During the operation, we found nine cases of a variant muscle between the olecranon and medial epicondyle which covered the ulnar nerve. This was anconeus epitrochlearis muscle, and it was transected longitudinally and excised for complete decompression of the nerve. The average width was 3 cm and length was also 2.7 cm (range: width 2.4-3.3 cm, length 2.6-3.2 cm) (**Figure 4**).

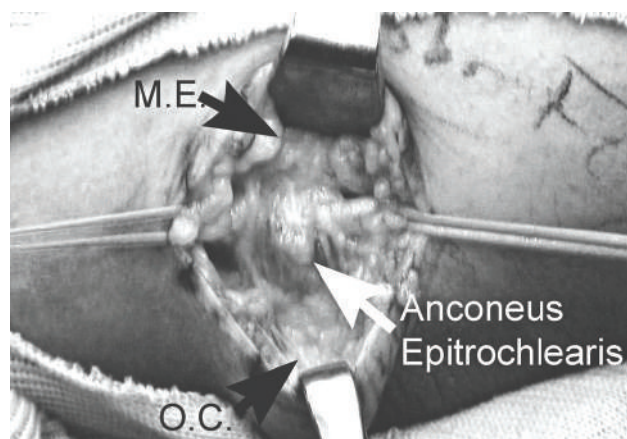


Fig 4. The anconeus epitrochlearis muscle of the right elbow is demonstrated with medial epicondyle (M.E.) and olecranon (OC) marked with black arrows. The aberrant muscle (anconeus epitrochlearis) was attached between the medial epicondyle and the olecranon, which covered and compressed the ulnar nerve

Slika 4. M. epitrochlearis desnog lakta prikazan je sa medijalnim epikondilom (M. E.) i olekranonom (OC) označenim crnim strelicama. Lutajući mišić (anconeus epitrochlearis) bio je vezan između medijalnog epikondila i olekranona, koji je pokrivao i pritiskao ulnarni nerv

3. Complications

Two patients had postoperative hematoma, without further surgical intervention. None of the patients complained of paresthesia over the medial forearm. No superficial or deep infection was recorded. No dysesthesia at the incision site or hypertrophic scar was reported.

Discussion

Cubital tunnel syndrome can be caused by various etiologies, such as osteoarthritis, cubitus valgus after lateral condyle nonunion, ganglion etc. In this study, all patients had idiopathic cubital tunnel syndrome and we excluded other patients with secondary associated pathologies.

The diagnosis of cubital tunnel syndrome is based both on the clinical and neurophysiologic study. Symptoms such as paresthesia in the ulnar nerve territory, weakness of the grip strength or claw hand deformity and Tinel sign, elbow flexion test, Froment sign and Wartenberg sign can be positive at physical examination. Neurophysiologic study could be used to confirm the entrapment of the nerve.

Inching method applied in this study has been reported in the literature. Imaoka et al reported in their clinical series of carpal tunnel syndrome that even a subtle change at the short span of nerve conduction could be detected by this method, since this method is characterized by high sensitivity and specificity for the diagnosis of carpal tunnel syndrome [10].

As for surgical technique, subcutaneous or submuscular anterior transposition of the ulnar nerve [2], simple in situ decompression [3,4], medial epicondylectomy [5] are reported. Simple in situ decompression method

is indicated if there is no cubitus valgus deformity or subluxation of the ulnar nerve. Anterior transposition is suitable for athletics who throw the ball, because during that movement, excessive strain in the medial elbow and ulnar nerve is loaded. When there is subluxation of a nerve or associated pathologies, medial epicondylectomy can be used. Medial epicondylectomy was done to 16 patients in the 1950s by King and Morgan [5]. They decompressed the ulnar nerve as in a simple in situ decompression with intravenous or partial anesthesia. Keeping the continuity with flexor/pronator muscles and the ulnar collateral ligament are essential. Complications such as postoperative tenderness over the removed bone, weakness of flexor or pronator muscles have been reported [11–14]. Three methods of ulnar nerve anterior transposition have been described: subcutaneous, subfacial, submuscular and each has advantages and disadvantages. Subcutaneous transposition is relatively less complicated but hypersensitivity due to direct trauma is a reason for concern. Sufficient vascular supply to the decompressed nerve is a benefit of intramuscular transposition, but additional compression by fibrous scar can be a problem [15,16] Submuscular transposition is a relatively extensive operation which requires z-lengthening of the flexor pronator muscle and postoperative immobilization is inevitable for a certain period of time after the operation [9,16,17].

We found nine anconeus epitrochlearis muscle during the operation. This is an anomalous muscle which arises from medial border of olecranon and inserts into the medial epicondyle, it crosses the ulnar nerve from medial epicondyle to olecranon. The human muscle is about 30 mm in width and its thickness is 3 cm in the middle, and it is believed to protect against the pressure, help the function of triceps brachii and prevent the dislocation of the ulnar nerve when the elbow joint is extended. We excised all these muscles to avoid recurrence or exacerbation of symptoms due to inadvertent scarring.

Previous reports in the literature state that the result of operation in cubital tunnel syndrome depends on the duration and severity of symptoms as well as the age rather than on the operation method. Heithoff claims that every operation for cubital tunnel syndrome has similar results, so the operation method should be selected depending on simplicity [17]. Nabhan et al performed 32 simple decompression and 34 subcutaneous ulnar nerve transposition out of 66 patients and found that there were no significant differences between the outcomes of the two groups at either postoperative follow-up examination. Thus, they recommended simple decompression of the nerve in cases without deformity of the elbow, as this is the less invasive operative procedure [18].

In their prospective randomized study comparing 35 simple decompressions and 35 submuscular transpositions in severe cubital tunnel syndrome Gervasio et al found no statistically significant difference between the two groups with regard to the clinical or the electrophysiological outcome. Their results were good and excellent in 80% (simple decompression) and 82.86% (submuscular transposition) of cases [19].

Taniguchi et al did a simple *in situ* decompression surgery in 17 patients (18 elbows) with 1.5-2.5 cm skin incision. All patients improved symptoms without the ulnar nerve dislocation [20].

In their meta-analysis of randomized controlled trials Zlowodzki et al suggest that simple *in situ* decompression of the ulnar nerve is a reasonable alternative to anterior transposition for the surgical management of the ulnar nerve compression at the elbow in patients with cubital tunnel syndrome [21].

Conclusion

The advantage of this simple decompression using minimal skin incision is 1) it is as effective as transposition procedure, 2) early return to work without hospitalization, 3) a small surgical scar, 4) minimal surgical complications.

Future research in this area should evaluate the efficacy of simple decompression in comparison with anterior transposition of the ulnar nerve (study with objective outcome measures and blinded outcome assessments).

Literatura

1. Kim PT, Micic ID, Park IH, Jeon IH. Endoscopic carpal tunnel release using the modified Chow's extrabursal dual portal technique: clinical results of 640 patients. *Med Pregl* 2007;60(1-2): 54-60.
2. Osterman AL, Davis CA. Subcutaneous transposition of the ulnar nerve for treatment of cubital tunnel syndrome. *Hand Clin* 1996;12:421-33.
3. Osborne GV. The surgical treatment of tardy ulnar neuritis. *J Bone Joint Surg [Br]*. 1957;39:782.
4. Cho YJ, Cho SM, Sheen SH, Choi JH, Huh DH, Song JH. Simple decompression of the ulnar nerve for cubital tunnel syndrome. *J Korean Neurosurg Soc*. 2007;42(5):382-7.
5. King T, Morgan FP. Late results of removing the medial humeral epicondyle for traumatic ulnar neuritis. *J Hand Surg [Am]*. 1999;24:898-905.
6. Hahn SB, Choi YR, Kang HJ, Kang ES. Decompression of the ulnar nerve and minimal medial epicondylectomy with a small incision for cubital tunnel syndrome: comparison with anterior subcutaneous transposition of the nerve. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010;63(7):1150-5.
7. Szabo RM. Compression neuropathies of the ulnar nerve: cubital tunnel syndrome. In: Green DP, Hotchkiss RN, Pederson WC, eds. *Green's operative hand surgery*. Vo. 2. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1999. p. 1422-29.
8. McGowan AJ. The results of transposition of the ulnar nerve for traumatic ulnar neuritis. *J Bone Joint Surg [Br]*. 1950;32:293-301.
9. Messina A, Messina JC. Transposition of the ulnar nerve and its vascular bundle for the entrapment syndrome at the elbow. *J Hand Surg [Br]*. 1995;20:638-48.
10. Imaoka H, Yorifuji S, Takahashi M, Nakamura Y, Kitaguchi M, Tarui S. Improved inching method for the diagnosis and prognosis of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve*. 1992;15:318-24.
11. Broudy AS, Leffert RD, Smith RJ. Technical problems with ulnar nerve transposition at the elbow: findings and results of reoperation. *J Hand Surg [Am]*. 1978;3:85-9.
12. Folberg CR, Weiss AP, Akelman E. Cubital tunnel syndrome: part II treatment. *Orthop Rev*. 1994;23:233-41.
13. Froimson AI, Anouchi YS, Seitz WH Jr, Winsberg DD. Ulnar nerve decompression with medial epicondylectomy for neuropathy at the elbow. *Clin Orthop Relat Res*. 1991;265:200-6.
14. Kleinman WB, Bishop AT. Anterior intramuscular transposition of the ulnar nerve. *J Hand Surg [Am]*. 1989;14:972-9.
15. Rengachary SS. Entrapment neuropathies. In: Wilkins RH, Rengachary SS, eds. *Neurosurgery*. Vol. 3. New York: McGraw-Hill; 1987. p. 128.
16. Teoh LC, Yong FC, Tan SH, Andrew Chin YH. Anterior subfascial transposition of the ulnar nerve. *J Hand Surg [Br]*. 2003; 28:73-6.
17. Heithoff SJ. Cubital tunnel syndrome does not require transposition of the ulnar nerve. *J Hand Surg [Am]*. 1999;24:898-905.
18. Nabhan A, Ahlhelm F, Kelm J, Reith W, Schwerdtfeger K, Steudel WI. Simple decompression or subcutaneous anterior transposition of the ulnar nerve for cubital tunnel syndrome. *J Hand Surg [Br]*. 2005;30:521-4.
19. Gervasio O, Gambardella G, Zaccone C, Branca D. Simple decompression versus anterior submuscular transposition of the ulnar nerve in severe cubital tunnel syndrome: a prospective randomized study. *Neurosurgery*. 2005;56:108-17.
20. Taniguchi Y, Takami M, Takami T, Yoshida M. Simple decompression with small skin incision for cubital tunnel syndrome. *J Hand Surg [Br]*. 2002;27:559-62.
21. Zlowodzki M, Chan S, Bhandari M, Kallianen L, Schubert W. Anterior transposition compared with simple decompression for treatment of cubital tunnel syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg [Am]*. 2007;87(12): 2591-8.

Sažetak

Uvod

Sindrom kubitalnog tunela jedna je od najučestalijih kompresivnih neuropatija gornjih ekstremiteta pored sindroma karpalnog tunela. Skorašnje minimalno invazivne tehnike podstakle su kliničko iskustvo za jednostavnom *in situ* dekompresijom minimalnom kožnom incizijom kod idiopatskog sindroma kubitalnog tunela.

Materijal i metode

Šezdeset šest uzastopnih pacijenata sa sindromom kubitalnog tunela tretirano je tehnikom dekompresije minimalnom kožnom incizijom. Srednja starost pacijenata bila je 49,7 (raspon: 15–77) godina, a prosečni period praćenja bio je 23,9 meseci (12–60

meseci). Step en ulnarne neuropatije klasifikovan je na osnovu McGowanove klasifikacije: bilo je 17 pacijenata sa I stepenom, 47 sa II stepenom i 2 sa III stepenom.

Rezultati i diskusija

Preoperativno ispitivanje nervne provodljivosti metodom „inching” otkrilo je odgađanje motorne provodljivosti u predelu medijalnog epikondila. Sve operacije izvedene su ambulantno pod lokalnom anestezijom. Postoperativni ishod ocenjen je pomoću Messinine klasifikacije. Srednja dužina trajanja operacije bila je 12 minuta. Tehnika je bila estetski krajnje zadovoljavajuća za sve. Preko 80% pacijenata bilo je kompletno zadovoljno

procedurom, uzimajući u obzir simptome. Postoperativni rezultati kod pacijenata (bol, povratak normalnim aktivnostima i poslu, osetljivost ožiljka) bili su uporedivi sa objavljenim serijama anteriorne transpozicije. Zadovoljavajući rezultati bili su zabeleženi kod 81% pacijenata sa I i II stepenom. Bilo je dva slučaja sa hematonom kao postoperativnom komplikacijom.

Ključne reči: Hirurška dekompresija; Sindrom kubitalnog tunela; Ulnarni nerv; Kompresivni sindromi ulnarnog nerva; Koža + hirurgija

Rad je primljen 13. II 2008.

Prihvaćen za štampu 5. VII 2010.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:9-10:601-606.

Zaključak

Jednostavna dekompresija uz korišćenje minimalne kožne incizije jednostavna je, sigurna i efikasna metoda za tretman pacijenata sa idiopatskim sindromom kubitalnog tunela. Metoda je jednako efikasna alternativa drugim metodama za rešavanje sindroma kubitalnog tunela koja podrazumeva manju hiruršku traumu, manji morbiditet i kraći period oporavka sa dobrim hirurškim ishodom, naročito kod blagih i umerenih slučajeva.

Institut za onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica¹
Zavod za zdravstvenu zaštitu radnika JP „Železnice Srbije”, Beograd²

Originalni naučni rad
Original study
UDK 618.11-006.6(497.113)“2001/2008”
DOI: 10.2298/MPNS1010607M

PRIKAZ LINEARNOG TRENDA OBOLEVANJA OD OVARIJALNOG KARCINOMA U PERIODU OD 2001. DO 2008. GODINE U INSTITUTU ZA ONKOLOGIJU VOJVODINE

LINEAR TREND IN PATIENTS WITH OVARIAN CANCER IN PERIOD 2001-2008 AT ONCOLOGY INSTITUTE OF VOJVODINA

Goran MALENKOVIĆ¹, Tihomir DUGANDŽIJA¹, Aljoša MANDIĆ¹, Marija VELAGA², Olivera TEŠIĆ¹ i Marina POPOVIĆ¹

Sažetak – Ovarijalni karcinom jedan je od vodećih zdravstvenih problema, s obzirom na činjenicu da je uzrok obolevanja i umiranja velikog broja žena širom sveta. Primarno je pogođena ženska populacija u postmenopauzi, kod koje se ovarijalni karcinom najčešće dijagnostikuje u uznapredovalim stadijumima bolesti. Koristili smo podatke Hospitalnog registra za maligne neoplazme Instituta za onkologiju Vojvodine za period od 2001. do 2008. godine, prema kojima su prijavljena 422 slučaja ovarijalnog karcinoma. Podatke smo svrstali u tri grupe, uzimajući u obzir klasifikaciju Međunarodne federacije za ginekologiju i akušerstvo za maligne neoplazije ovarijuma. Podatke smo statistički obradili pomoću metoda linearnog trenda i testova statističke značajnosti (t-test). Rezultati naše studije pokazali su da uznapredovale forme ovarijalnog karcinoma, stadijumi III i IV, čine najveći broj slučajeva dijagnostikovane bolesti. Linearni trend prijavljenih slučajeva u stadijumu I za period 2001–2008. pokazuje trend opadanja. Prema obrađenim podacima, u istom periodu, stadijum II pokazuje trend porasta, dok stadijumi III i IV, opisani zajedno, pokazuju blagi rast kada je u pitanju linearni trend. Velika većina slučajeva ovarijalnog karcinoma otkriva se u uznapredovalim stadijumima bolesti, a to je ujedno grupa sa najlošijom prognozom. Posebnu pažnju treba obratiti na grupu pacijentkinja sa pozitivnom porodičnom anamnezom, te BRCA1 i BRCA2 genskih mutacija. Trenutno postojeće dijagnostičke procedure pojedinačno nisu dale dobre rezultate u smislu visoke senzitivnosti za dijagnostiku ranih stadijuma.

Ključne reči: Karcinomi ovarijuma; Linearni modeli; Žena; Dijagnoza; Prognoza

Uvod

U svetu se ovarijalni karcinom, kao bolest visokorazvijenih socioekonomskih društava, nalazi na šestom mestu po incidenciji u odnosu na ostale maligne u ženskoj populaciji, sa oko 205.000 novootkrivenih slučajeva godišnje [1].

Takođe, ovarijalni karcinom je drugi malignitet po incidenciji u oblasti ginekološke onkologije, a zauzima drugo mesto kada govorimo o stopi mortaliteta sa apsolutnim brojem od 125.000 smrtnih slučajeva godišnje [1].

U Sjedinjenim Američkim Državama ovaj tumor se nalazi na drugom mestu po broju novoobolelih i na prvom mestu po broju umrlih žena, sagledavajući samo ginekološke malignitete [1].

Procenjuje se da se na području Evropske unije, 1–2% ukupne ženske populacije u jednom periodu života suoči sa ovarijalnim karcinomom [2].

Unutar Evropske unije najvišu incidenciju imaju zemlje Severne i Zapadne Evrope, a najnižu zemlje Istočne i Južne Evrope. Incidencija se kreće od 14,9 (ASR stopa standardizovana po uzrastu, model svetska populacija) u Poljskoj do 4,3 (ASR) u Portugalu [3].

U Republici Srbiji ovarijalni karcinom se u oblasti ginekološke onkologije 2003. godine nalazio na trećem mestu po incidenciji, to jest na drugom mestu po mortalitetu [4].

Tihi ubica (engl. *Silent Killer*), kako se u anglosaksonskoj literaturi naziva ovarijalni karcinom, pri-

marno pogađa žensku populaciju u postmenopauzi preko pedesete godine života, dok se kod preko 75% pacijentkinja dijagnostikuje u uznapredovalom stadijumu bolesti (FIGO III i IV) kada je petogodišnje preživljavanje oko 25% [5,6].

U tipičnoj anamnezi ovarijalnog karcinoma mogu se pronaći sledeći simptomi: bolnost u abdomenu (53%), povećanje obima abdomena (46%), otežano i učestalo mokrenje (39%), osećaj sitosti (22%), vaginalno krvarenje (14%), opstipacija (17%), gubitak telesne mase uprkos uvećanom, distendiranom abdomenu [6,7].

Goff i saradnici su ustanovili da su simptomi ovarijalnog karcinoma prisutni u 90% obolelih žena čak i u početnim stadijumima bolesti, međutim ti simptomi se obično ne uzimaju za ozbiljno tako da se čak 37% obolelih žena javlja lekaru najmanje 6 meseci nakon pojavljivanja prvih simptoma [8].

Faktori rizika za ovarijalni karcinom samo su delom poznati [9].

U literaturi se navodi podatak da je oko 10% svih slučajeva ovarijalnog karcinoma povezano sa genetskom predispozicijom. Naime, pozitivna porodična anamneza u vezi sa karcinomom dojke i karcinomom ovarijuma pogotovo u mlađem životnom dobu može ukazati na prisustvo BRCA1 (hromozom 17) i BRCA2 (hromozom 13) genskih mutacija kod pacijentkinja iz takvih porodica [7].

Brojne studije ukazuju na povećan rizik ukoliko se konzumiraju veće količine mesa, punomasnog

Skraćenice

FIGO – Međunarodna federacija za ginekologiju i akušerstvo

mleka, jaja, proizvodi sa većom količinom holesterola i zasićenim mastima [10,11].

Uloga oralnih kontraceptiva kao protektivnog faktora kada je upitanju ovarijalni karcinom definisana je i kvantifikovana u brojnim epidemioškim studijama [12–14]. U literaturi se posebno naglašava uticaj većeg broja terminskih trudnoća, laktacije i ishrane zelenim povrćem kao protektivnih faktora [11,15].

Materijal i metode

Obradeni podaci dobijeni su iz Hospitalnog registra za maligne neoplazme Instituta za onkologiju Vojvodine za period od 2001. do 2008. godine. Uzimajući u obzir klasifikaciju Međunarodne federacije za ginekologiju i akušerstvo (FIGO) za maligne neoplazme ovarijuma, obrađene podatke smo svrstali u tri grupe.

Prvu grupu su činili prijavljeni slučajevi ovarijalnog karcinoma FIGO stadijum I, što odgovara ranom stadijumu bolesti, a koji su operativno tretirani.

U drugu grupu podataka su svrstani svi slučajevi ovarijalnog karcinoma sa lokalno uznapredovalim stadijumima bolesti, po FIGO klasifikaciji – stadijum II, koji su takođe operativno tretirani.

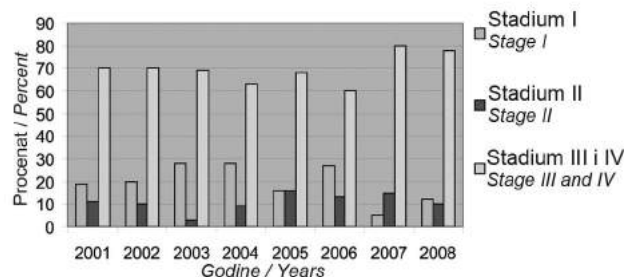
Slučajevi uznapredovale bolesti, FIGO stadijumi III i IV, svrstani su u treću grupu podataka.

Podaci su statistički obrađeni korišćenjem metoda linearnog trenda i testova statističke značajnosti (t-test).

Rezultati

U periodu od 2001. do 2008. godine, prema podacima dobijenim iz Hospitalnog registra za maligne neoplazme Instituta za onkologiju Vojvodine, ukupno je registrovano 422 slučaja obolevanja od ovarijalnog karcinoma.

Prema obrađenim podacima, uznapredovale forme ovarijalnog karcinoma, stadijumi III i IV prema FIGO klasifikaciji, čine najveći broj slučajeva dijagnostikovane bolesti (**Grafikon 1**).

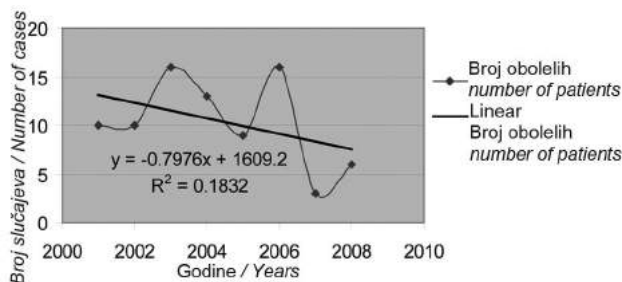


Grafikon 1. Procentna struktura obolelih od ovarijalnog karcinoma u periodu 2001-2008.

Graph 1. Structure of patients having ovarian cancer in period 2001-2008 expressed in percents

U periodu od 2001. do 2008. godine obolevanje od ovarijalnog karcinoma stadijum I prema FIGO klasifikaciji imalo je dva pika sa po 16 prijavljenih slučajeva, 2003. i 2006. godine, dok je najmanji broj slučajeva prijavljen 2007. godine, tri slučaja.

Linearni trend prijavljenih slučajeva u stadijumu I za period 2001–2008. pokazuje trend opadanja ($r = -0,428$) bez statistički značajne korelacije ($t=1,16$, $v=6$) (**Grafikon 2**).

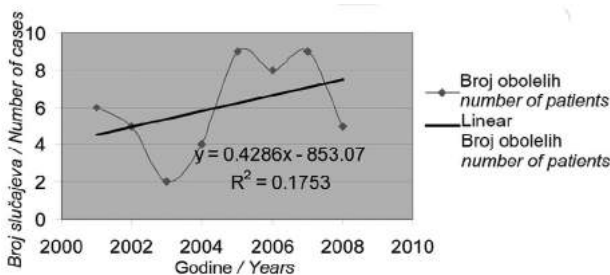


Grafikon 2. Linearni trend broja obolelih žena od ovarijalnog karcinoma, FIGO stadijum I u periodu 2001-2008.

Graph 2. Linear trend of ovarian cancer cases, FIGO stage I in period 2001-2008.

Grupa u kojoj se nalaze prijavljeni slučajevi ovarijalnog karcinoma stadijum II prema FIGO klasifikaciji ima najmanji udeo u ukupnom broju prijavljenih slučajeva ovarijalnog karcinoma za posmatrani period.

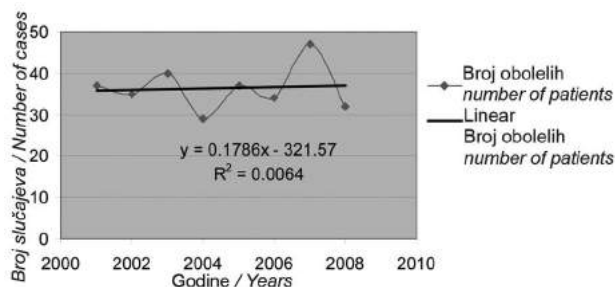
Linearni trend obolelih prijavljenih slučajeva u stadijumu II za period 2001–2008. pokazuje trend rasta ($r=0,418$) bez statistički značajne korelacije ($t=1,13$, $v=6$) (**Grafikon 3**).



Grafikon 3. Linearni trend broja obolelih žena od ovarijalnog karcinoma, FIGO stadijum II u periodu 2001-2008.

Graph 3. Linear trend of ovarian cancer cases, FIGO stage II in period 2001-2008.

Najveći procenat od ukupnog broja prijavljenih slučajeva ovarijalnog karcinoma pripada trećoj grupi podataka u kojoj se nalaze uznapredovali stadijumi bolesti (FIGO III i IV). Posmatrajući apsolutne vrednosti, najveći broj ovih slučajeva prijavljen je 2007. godine, a najmanji 2004. godine. Kada se posmatra linearni trend broja prijavljenih uznapredovalih slučajeva ovarijalnog karcinoma za period 2001–2008. može se reći da pokazuje blagi trend rasta ($r=0,08$) bez statistički značajne korelacije ($t=0,19$, $v=6$) (**Grafikon 4**).



Grafikon 4. Linearni trend broja obolelih žena od ovarijalnog karcinoma, FIGO stadijum III i IV u periodu 2001-2008.

Graph 4. Linear trend of ovarian cancer cases, FIGO stage III and IV in period 2001-2008.

Diskusija

Ovarijalni karcinom se ubraja među najmalignije tumore u ženskoj populaciji, a smrtnost koja je sa njim povezana preteže premaši smrtnost od svih preostalih ginekoloških malignoma zajedno [16].

Procenjuje se da se u Evropskoj uniji svake godine dijagnostikuje 61.000 slučajeva, dok se 39.000 smrtnih slučajeva povezuje sa ovarijalnim karcinomom [1].

Prema podacima Registra za rak centralne Srbije, 2003. godine je registrovano 460 prijavljenih slučajeva ovarijalnog karcinoma sa stopom incidencije 16,4/100.000. Prema istom registru, te godine je kao posledica ovarijalnog karcinoma prijavljeno 250 smrtnih slučajeva [5].

Incidencija ovarijalnog karcinoma u Autonomnoj Pokrajini Vojvodini, prema podacima iz 2006. godine, iznosila je 16,3/100.000 sa ukupno 170 prijavljenih slučajeva obolevanja i 106 prijavljenih smrtnih slučajeva. U periodu od 1997. godine do 2006. godine, prema istom izvoru, incidencija ovarijalnog karcinoma pokazuje blagi trend pada ($y = -0,17x + 17,4$; $r^2 = 0,12$) [17].

Rezultati dobijeni na osnovu obrade podataka prikupljenih u ovoj studiji a koji se odnose na procentnu zastupljenost određenih grupa obolelih u skladu su sa SEER Summary Stage 2000 za period 2000–2006. godina, ako se uzme u obzir da su upoređeni bolnički i populacioni podaci [18].

Rezultati ove studije ukazuju na problem s dijagnostikovanjem ovarijalnog karcinoma u ranoj fazi među našom populacijom, sa nešto povišenim trendom rasta uznapredovalih stadijuma i izraženom oscilacijom kod dijagnostikovanja ranog stadijuma. I pored dobijenog rezultata, statistička značajnost nije uočena u ukupnoj dijagnostici pojedinih stadijuma bolesti.

S obzirom na nepostojanje strogo definisanih metoda skrininga karcinoma ovarijuma, nasuprot metodama koje se primenjuju za cervikalni karcinom, nameće se obaveza redovnog ginekološkog pregleda.

Jacobs i saradnici su u prospektivnoj kohortnoj studiji pokazali da su povišene vrednosti serumskog tumor markera CA 125 u vezi sa povećanom incidencijom ovarijalnog karcinoma [19].

U literaturi se navode tri glavne strategije za skrining ovarijalnog karcinoma. Prva naglašava značaj transvaginalnog ultrazvuka, druga kao primarni test koristi serumski tumor marker CA 125, a kao sekundarni test transvaginalni ultrazvuk, dok treća strategija ravnopravno i istovremeno koristi obe metode. Pokazalo se da prva strategija nudi veću senzitivnost, dok druga strategija ima superiornu specifičnost i pozitivnu prediktivnu vrednost kada su u pitanju rani stadijumi ovarijalnog karcinoma [20].

Preporuka za žene sa BRCA1 i BRCA2 genskim mutacijama jeste godišnji rektovaginalni pregled, CA 125 test i transvaginalni UZ svakih 6 meseci, do 35. godine života, kada treba razmotriti profilaktičku ooforektomiju (smanjuje rizik za karcinom jajnika za oko 98%) [21–23].

U želji da se pronade rešenje za skrining ovarijalnog karcinoma, ubrzano se razvijaju novi markeri. Šest markera poznatih kao OvaSure već se testira, a dosadašnja istraživanja su pokazala da njihova kombinacija detektuje ovarijalni karcinom sa senzitivnošću od 95% i specifičnošću od 99% [24].

Zaključak

Dobijeni podaci o linearnom trendu broja novoootkrivenih slučajeva ovarijalnog karcinoma u osmogodišnjem periodu (2001–2008) ukazuju na to da je broj slučajeva uznapredovalih stadijuma bolesti u blagom ali konstantnom porastu.

Stadijum bolesti u momentu postavljanja dijagnoze najvažniji je prognostički faktor kada je upitanju ovarijalni karcinom.

U nedostatku populacionog skrining programa treba se fokusirati na strategiju prevencije ovarijalnog karcinoma.

Glavni zadatak kada je upitanju ovarijalni karcinom jeste da smanjimo mortalitet otkrivanjem bolesti u početnom stadijumu, a to je jedino moguće ostvariti pomoću kontinuirane edukacije, kako ginekologa tako i opšte populacije, te razvoja odgovarajućih dijagnostičkih metoda koje bi zadovoljile uslove za masovnu primenu u populaciji.

Literatura

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase No5, version 2.0. Lyon: IARC Press; 2004. Available from: <http://www.seer.cancer.gov> (Accessed 21.07.2009).
2. González-Diego P, López-Abente G, Pollán M, Ruiz M. Time trends in ovarian cancer mortality in Europe (1955–1993): effect of age, birth cohort and period of death. *Eur J Cancer* 2000;36(14):1816-24.
3. Parkin DM, Whelan ST, Ferlay J, Storm H. Cancer incidence in five continents. IARC CancerBase No7, Vol. I to VIII. Lyon: IARC Press; 2005.
4. Registar za rak u Centralnoj Srbiji. Centar za prevenciju i kontrolu nezazarnih oboljenja: izveštaj br. 5. Beograd: Institut za zaštitu zdravlja „Dr Milan Jovanović Batut“; 2006.
5. Blagden S, Gabra H. Future directions in the management of epithelial ovarian cancer. *Future Oncol* 2008;4(3):403-11.

6. Colombo N, et al. Ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;60(2):159-79.
7. Taylor S, Kirwan J. Ovarian cancer: current management and future directions. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2009;19(5): 130-5.
8. Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melancon CH. Ovarian carcinoma diagnosis. *Cancer*. 2000;89(10):2068-75.
9. Tworoger SS, et al. Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods, and infertility with ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol*. 2007;166:894-901.
10. Risch HA, Jain M, Marrett MD, Howe GR. Dietary fat intake and risk of epithelial ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(18):1409-15.
11. Kushi LH, et al. Prospective study of diet and ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1999;149(1):21-31.
12. Stanford JL, Thomas DB, Ray RM, Noonan EA. The WHO Collaborative study of neolasia and steroid contraceptive. Epithelial ovarian cancer and combined oral contraceptives. *Int J Epidemiol*. 1989;18:538-45.
13. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II: invasive epithelial ovarian cancers in white women. *Am J Epidemiol*. 1993;137(8):928-9.
14. Narod SA, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1998;339(7):424-8.
15. Riman T, Nilsson S, Persson IR. Review of epidemiological evidence for reproductive and hormonal factors in relation to the risk of epithelial ovarian malignancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83(9):783-95.
16. Belci D, Peteh-Labinac L, Trivanović D. Ovarijalni i ekstraovarijalni karcinom: dijagnoza, diferencijalna dijagnoza i postupak liječenja. *Glasnik Pulske Bolnice*. 2006;3(3):69-74.
17. Registar za maligne neoplazme Vojvodine. Sremska Kamenica: Zavod za epidemiologiju; Institut za onkologiju Vojvodine (nepublikovani podaci); 2009.
18. National Cancer Institute. Surveillance epidemiology and end results. SEER Program 17: stat database. Washington: NCI; 2006. Available from: <http://www.seer.cancer.gov>
19. Jacobs IJ, et al. Risk of diagnosis of ovarian cancer after raised serum CA 125 concentration: a prospective cohort study. *BMJ* 1996;313(7069):1355-8.
20. Menon U, Jacobs IJ. Ovarian cancer screening in the general population. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000;15(5):350-3.
21. Finch A, Beiner M, Lubinski J, Lynch HT, Moller P, Rosen B. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *JAMA*. 2006;296(2):185-92.
22. Powell CB, Kenley E, Chen LM, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: role of serial sectioning in the detection of occult malignancy. *J Clin Oncol*. 2005;23(1):127-32.
23. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL et al. Prevention and observation of surgical End Points Study Group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med*. 2002;346(21):1616-22.
24. Visintin Feng Z, et al. Diagnostic markers for early detection of ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14:1065-72.

Summary

Introduction

Ovarian cancer is one of the leading health problems, as it is the underlying cause of disease and deaths of a large number of women around the world. Postmenopausal female population, in whom ovarian carcinoma is most often diagnosed in advanced stages of the disease, is primarily affected.

Material and methods

We used data from Hospital Registry for Malignant Neoplasms at Oncology Institute of Vojvodina, for the period from 2001 to 2008, according to which 422 cases of ovarian carcinoma were reported. The obtained data were classified into three groups according to FIGO classification of ovarian malignant neoplasms. The statistical assessment of data employed the method of linear trend and tests of statistical significance (*t*-test).

Results

The results of our study showed that most cases of diagnosed disease were advanced forms of ovarian cancer, FIGO stages II and IV. The linear trend of the reported cases in stage I for the period 2001/2008 showed a descending trend. According to the processed data, in the same period of time, stage II showed an ascending trend, while stages III and IV described together showed a moderate ascending linear trend.

Conclusion

A vast majority of cases of ovarian cancer are detected in advanced stages of the disease, which is at the same time the group with the worst prognosis. Special attention should be paid to the group of patients with positive family history, as well as the presence of BRCA1 and BRCA 2 genetic mutations. Currently existing diagnostic procedures have not given good results individually in terms of high sensitivity for diagnosis of early stages.

Key words: Ovarian Neoplasms; Linear Models; Female; Diagnosis; Prognosis

Rad je primljen 3. VIII 2009.

Prihvaćen za štampu 24. VIII 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:9-10:607-610.

Specijalna bolnica Stari Slankamen¹
 Kliničko bolnički centar „Zvezdara”, Beograd
 Interna klinika
 Kliničko odeljenje za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma²
 Medicinski fakultet Beograd
 Institut za medicinsku statistiku i informatiku³

Originalni naučni rad
Original study
 UDK 616.379-008.64-085
 DOI: 10.2298/MPNS1010611K

UTICAJ METFORMIN PLUS SULFONILUREA KOMBINOVANE TERAPIJE NA KLINIČKA OBELEŽJA METABOLIČKOG SINDROMA

THE EFFECTS OF METFORMIN PLUS SULFONYLUREA THERAPY ON CLINICAL FEATURES OF THE METABOLIC SYNDROME

Branka KOPRIVICA¹, Teodora BELJIĆ-ŽIVKOVIĆ² i Tatjana ILLE³

Sažetak – Ispitivan je uticaj metformin plus sulfonilurea terapije na obeležja metaboličkog sindroma u tip 2 dijabetesu. Kod 30 ispitanika sa dijabetesom tipa 2, neuspelom sulfonilurea monoterapije i metaboličkim sindromom, tokom šest meseci primenjena je terapija sulfonilurea plus metformin. Praćeni su: glikoregulacija, indeks telesne mase, obim struka, arterijski pritisak, lipidi, C-peptid, homeostatski modeli za procenu insulinske sekrecije i rezistencije. Nakon šestomesečne terapije došlo je do znatnog poboljšanja glikoregulacije (glikemija našte 7,89 vs. 10,61 mmol/l. $p < 0,01$; postprandijalno 11,12 vs. 12,61 mmol/l. $p < 0,01$; glikozilirani hemoglobin 6,81 vs. 8,83%. $p < 0,001$), indeksa telesne mase i obima struka (26,7 vs. 27,8 kg/m², $p < 0,01$ i 99,7 vs. 101,4 cm za muškarce, $p < 0,01$; 87,2 vs. 88,5 za žene, $p < 0,01$), nivoa triglicerida (2,45 vs. 3,37 mmol/l, $p < 0,001$) i HOMA R (5,23 vs. 7,04, $p < 0,001$). Metformin kod osoba sa dijabetesom tipa 2 i metaboličkim sindromom znatno popravlja kardiovaskularne rizik faktore, glikemiju, trigliceride, insulinsku rezistenciju i abdominalnu gojaznost.

Ključne reči: Metformin; Sulfonilurea; Metabolički sindrom; Dijabetes melitus, tip 2; Kombinovana terapija

Uvod

Metabolički sindrom, predijabetes i tip 2 dijabetesa usko su povezani i u velikoj meri se preklapaju. Skoro 75% osoba sa predijabetesom [1] i oko 85% obolelih od dijabetesa tipa 2 [2] ima metabolički sindrom. Kod osoba sa metaboličkim sindromom relativni rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti iznosi 1,9 do 3, zavisno od kriterijuma korišćenih pri definisanju [3]. Pojavom manifestnog dijabetesa ovaj rizik se multiplicira [4]. Zbog svega navedenog terapija metaboličkog sindroma je usmerena na redukciju svih faktora rizika. Osnov terapije je promena životnog stila, koja uključuje smanjene telesne mase, fizičku aktivnost, antiaterogenu dijetu, kao i prestanak pušenja. Medikamentozna terapija usmerena je na pojedinačne faktore rizika. Obuhvata lekove za lipidne poremećaje, antihipertenzive, oralne hipoglikemijske agense koji smanjuju insulinsku rezistenciju, antiagregacionu terapiju, lekove za poboljšanje endotelne disfunkcije [5] i lečenje gojaznosti. Iako se metformin se u terapiji dijabetesa tipa 2 koristi više od 50 godina [6], tek poslednjih godina delimično je razjašnjen molekularni mehanizam njegova dejstva na nivou mitohondrija, gde stimuliše adenozin monofosfat - protein kinazu (AMPK) [7], dovodeći do promena u respiratornom lancu i stimulacije AMPK aktivisanog preuzimanja glukoze u mišićima [8], kao i do smanjenja glikoneogeneze u jetri. Pored toga, metformin pojačava aktivnost insulinskog receptora (IR) u jetri, što dovodi do selektivne IR-2 aktivacije i povećanog preuzimanja glukoze ubrzanom translokacijom [9]. Metformin smanjuje apsorpciju glukoze u gastrointestinalnom

traktu [10]. Na nivou adipocita inhibiše sekreciju leptina [11] i poboljšava leptinsku senzitivnost [12], dovodeći time i do smanjenja apetita i telesne mase. Pored poznatih hipoglikemijskih efekata metformin pokazuje povoljno dejstvo na lipidne poremećaje, endotelnu disfunkciju i hiperkoagulabilnost [13]. Dobro su poznati efekti kombinovane terapije metformin plus sulfonilurea na glikoregulaciju. Međutim, dejstva ovog oblika kombinovane terapije na kardiometabolički rizik, insulinsku sekreciju i insulinsku rezistenciju nisu još dovoljno ispitana. Cilj naše studije bio je da se ispita uticaj kombinovane terapije metformin plus sulfonilurea na klinička obeležja metaboličkog sindroma i rezidualnu beta ćeljsku funkciju u dijabetesu tipa 2.

Materijal i metode

U Dnevnoj bolnici Kliničkog odeljenja za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničko-bolničkog centra „Zvezdara” u Beogradu, sprovedena je prospektivna studija sa 30 osoba sa tip 2 dijabetesom, metaboličkim sindromom i sekundarnim neuspelom sulfonilurea monoterapije. Ispitanike su regrutovali lekari iz primarne zdravstvene zaštite. Kriterijumi za ulazak u studiju bili su: nivo glikemije našte jednak ili viši od 7,2 mmol/l i postprandijalno jednak ili viši od 10,0 mmol/l u dva ponovljena merenja u razmaku od 7 dana i vrednost glikoziliranog hemoglobina (HbA_{1c}) veća od 7,5% nakon primene maksimalne doze sulfonilurea preparata, te prisustvo metaboličkog sindroma. U studiju nisu uključene osobe starije od 65 godina, oni sa oslabljenom funkcijom bubrega, jetre, drugim endokrinološkim bolestima

Skraćenice

AMPK	– adenozin monofosfat protein kinaza
HbA _{1c}	– glikozilirani hemoglobin
HOMA B	– homeostatski model za procenu insulinske sekrecije
HDL	– lipoproteini visoke gustine
HOMA R	– homeostatski model za procenu insulinske rezistencije
IR	– insulinski receptor
ITM	– indeks telesne mase
LDL	– lipoproteini niske gustine
MET	– metformin
SU	– sulfonilurea
UKPDS	– <i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>

sem dijabetesa, pacijenti sa izrazito lošom glikoregulacijom (HbA_{1c}>10%), infektivnim stanjem i pacijenti koji su primali kortikosteroide mesec dana pre početka studije. Studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom iz 1975, revidiranom 1983. Odobrena je od etičkog komiteta Kliničko-bolničkog centra „Zvezdara”. Prisustvo metaboličkog sindroma definisano je prema preporukama Internacionalne dijabetološke federacije [14] na osnovu obima struka većeg od 80 cm za žene i 94 cm za muškarce i prisustva 2 parametra od navedenih: 1. nivo triglicerida u plazmi viši od 1,7 mmol/l, sa terapijom ili bez nje, 2. nivo lipoproteina visoke gustine (HDL) niži od 1,03 mmol/l za muškarce i 1,27 mmol/l za žene, sa terapijom ili bez nje, 3. sistolni arterijski pritisak viši od 130mmHg, sa terapijom ili bez nje, 4. dijastolni arterijski pritisak viši od 85mmHg, sa terapijom ili bez nje. Pacijenti su podvrgnuti terapijskom režimu sulfonilurea + metformin (SU+MET) u trajanju od šest meseci. Metformin u optimalnoj dozi od 2000 mg postepeno je dodat već korišćenom preparatu sulfonilureje (glibenklamid ili gliklazid). Prethodno korištena antihipertenzivna i hipolipemijska terapija ostala je nepromenjena. Prospektivno praćenje je trajalo šest meseci. Na početku i na kraju testirani su: stanje glikoregulacije, parametri metaboličkog sindroma, kapacitet insulinske sekrecije i indeks insulinske senzitivnosti. Svi pacijenti su završili studiju. Stanje glikoregulacije ispitano je merenjem glikoziliranog hemoglobina, glikemije našte i 2 sata posle test obroka. Vrednosti glikemije u plazmi određivane je enzimatskom metodom glukoza oksidaze sa para-aminofenolom (GOT PAP) i izražena je u mmol/l. HbA_{1c} određen je metodom spektrofotometrije sa jonoizmenjivačem (referentna vrednost < 7,0%). Obim struka određen je merenjem fleksibilnim metrom u predelu pupka [15] i izražen je u centimetrima; indeks telesne mase (ITM) određen je kao količnik telesne mase izražene u kilogramima i kvadrata telesne visine izražene u metrima. Nivo ukupnog holesterola (mmol/l) određivan je metodom holesterol oksidaze, nivo lipoproteina visoke gustine (HDL) (mmol/l) precipitacijom sa fosfovolframatom i magnezijumom, lipoproteina niske gustine (LDL) računski po Friedwaldu [16]: LDL = [ukupni holesterol (mmol/l)] - [HDL (mmol/l)] - [trigliceridi (mmol/l)/2,2]; a nivo triglicerida (mmol/l) lipaza glicerol oksidaza metodom. Vrednosti arterijskog krvnog pritiska izraženog u milimetrima živi-

nog stuba (mmHg) određivane su merenjem u sedećem stavu nad brahijalnom arterijom nakon 15 minuta mirovanja pomoću sfingomanometra. Insulinska rezistencija procenjena je izračunavanjem matematičkog homeostatskog modela iz parova istovremeno uzorkovanih vrednosti insulina i glikemije našte. Homeostatski model za procenu insulinske rezistencije (HOMA R), čija je vrednost kod zdravih 1, određen je prema Matthews i saradnicima [17] iz sledeće formule: HOMA R = Insulin našte (mU/l) x glikemija našte (mmol/l)/22,5. Kapacitet insulinske sekrecije testiran je preko vrednosti C-peptida i izračunavanjem homeostatskog modela za procenu insulinske sekrecije (HOMA B). Vrednosti insulina i C-peptida merene su u plazmi našte, dok je C-peptid meren i 2 sata posle test obroka. Test obrok od 300 kcal činili su mala kifla od 60 g (24 g ugljenih hidrata) i 200 ml jogura sa 3,2% mlečne masti (12 grama ugljenih hidrata). Nivo insulina i C-peptida određivan je radioimunoesej metodom taloženja sa polietilenglikolom. Referentne vrednosti prema ovoj metodi za insulin našte su od 5 do 25 mU/l, C-peptid našte od 0,3 do 0,7 nmol/l, a za postprandijalni C-peptid 0,9 do 1,87 nmol/l. Homeostatski model za procenu insulinske sekrecije, čija je očekivana vrednost kod zdravih 100%, određivan je prema formuli Matthews i saradnika [17]: HOMA B = 20 x insulin našte (mU/l)/glikemija našte (mmol/l) – 3,5. Laboratorijske analize urađene su na Institutu za primenu nuklearne energije, Banatska 31b, Zemun. Pravljenje baze podataka i njihova obrada rađena je u SPSS programu, verzija 10,0. Korišćene su standardne deskriptivne metode, a od analitičkih metoda t-test za vezane uzorke, t-test za nezavisne uzorke i χ^2 test. Statistička značajnost razlike izražena je kao p<0,05.

Rezultati

Ispitivanu grupu sačinjavalo je 14 osoba muškog pola i 16 osoba ženskog pola. Životno doba ispitanika bila je 57,5 godine (48 do 63). Trajanje bolesti do pojave sekundarnog terapijskog neuspeha iznosilo je od 3,5 do 9 godina (prosečno 6,7). Petnaest pacijenata bilo je na terapiji glibenklamidom, a 15 na terapiji gliklazidom. Prosečno trajanje lečenja glibenklamidom bilo je 3,4, a gliklazidom 3,7 godina. Svi ispitivani parametri ukazivali su na početnu lošu glikoregulaciju (glikemija našte 10,6, postprandijalno 12,6 mmol/l, HbA_{1c} 8,8%). Prosečni ITM ukazivao je na prekomernu telesnu masu (27,8 kg/m²). Obim struka za žene iznosio je 88,5 cm, a za muškarce 101,4 cm. Pacijenti su imali umereno povišen arterijski pritisak (sistolni 146,7, dijastolni 92,0 mmHg) i dislipidemiju (ukupni holesterol 6,5, LDL 4,3, HDL 0,9, trigliceridi 3,4 mmol/l). HOMA R indeks 7,0 ukazivao je na visok stepen insulinske rezistencije. Parametri rezidualne insulinske sekrecije ukazivali su na relativno očuvanu rezidualnu insulinsku sekreciju, uprkos lošoj glikoregulaciji (HOMA B 55,1%, C-peptid našte 0,94 nmol/l, postprandijalno 2,08 nmol/l). Nakon šestomesečne kombinovane terapije, Studentov t-test za vezane uzorke pokazao je visokostatistički značajan pad svih

ispitivanih parametara glikoregulacije. Naročito je smanjena glikemija našte (7,9 vs. 10,6 mmol/l; $t=5,444$). Nešto manje, ali statistički značajno smanjena je i postprandijalna glikemija (11,1 vs. 12,6 mmol/l; $t=2,896$). Sve to doprinelo je znatnom smanjenju HbA_{1c} (6,8 vs. 8,8%; $t=6,771$). Došlo je do visokostatistički značajnog smanjenja obima struka i u muškaraca (99,7 vs. 101,4 cm; $t=4,023$) i kod žena (87,2 vs. 88,5 cm, $t=4,032$) i ITM (26,7 vs. 27,8 kg/m², $t=4,103$). Vrednosti arterijskog pritiska su se smanjile, ali ne statistički značajno. Nivo triglicerida bio je visokostatistički značajno snižen (2,5 vs. 3,4 mmol/l, $t=4,055$), a ukupni, HDL holesterol, LDL holesterol nisu se značajno promenili. Registrovano je i smanjenje nivoa insulina i C-peptida našte i postprandijalno, ali ne do nivoa statističke značajnosti. Međutim, visokostatistički značajno je smanjena insulinska rezistencija merena HOMA R indeksom (5,2 vs 7,0, $t=4,114$). Do značajne promene u beta ćelijskoj sekreciji nije došlo, iako je zabeležen blagi porast HOMA B. Rezultati su prikazani u **Tabeli 1**.

Diskusija

Primena kombinovane terapije metformin plus sulfonilurea tokom šest meseci kod osoba sa sekundarnim neuspehom SU monoterapije i metaboličkim sindromom dovela je visokostatistički značajnog poboljšanja svih ispitivanih parametara glikoregulacije, kao i znatnog smanjenja insulinske rezistencije, indeksa telesne mase, obima struka i triglicerida. Međutim, ciljne vrednosti glikemije i HbA_{1c} nisu postignute ni prema preporukama Američke dijabetološke asocijacije [18], kao ni prema ciljnim vrednostima za redukciju mikrovaskularnog i makrovaskularnog rizika našeg Nacionalnog vodiča [19]. Mogući razlog za nedovoljan uspeh ovog oblika terapije je taj što su kriterijumi za uvođenje metformina bili samo klinički parametri metaboličkog sindroma (visceralna gojaznost, dislipidemija i hipertenzija) nezavisno od stanja rezidualne beta ćelijske funkcije. Metformin je znatno popravio glikemiju našte, što je dovelo do znatnog smanjenja prosečne dnevne glikemije. Postprandijalna glikemija je takođe bila znatno niža, ali neprihvatljivo visoka za smanjenje vaskularnog rizika. Sličan uticaj ovog oblika kombinovane terapije na glikoregulaciju pokazala je *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) na 591 pacijenata sa suboptimalnom glikemijskom kontrolom na maksimalnoj dozi SU preparata [20]. Ovaj vid kombinovane terapije u našoj ispitivanoj grupi povoljno je delovao na ukupni kardio-metabolički rizik smanjenjem telesne mase, obima struka, nivoa triglicerida i insulinske rezistencije. Vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska bile su niže, ali ne na nivou statističke značajnosti, dok se nivo HDL, LDL i ukupnog holesterola nije promenio. Povoljno dejstvo kombinovane terapije metformin plus gliburid na lipidni profil pokazala je velika studija Dailey i saradnici [21]. Abbasi i saradnici [22] pokazali su da metformin i kao monoterapija i u kombinaciji sa sulfonilurejom povoljno deluje na multiple kar-

Tabela 1. Uticaj kombinovane terapije sulfonilurea + metformin na klinička obeležja metaboličkog sindroma i insulinsku sekreciju
Table 1. The effects of sulfonilurea + metformin therapy on clinical features of the metabolic syndrome and insulin secretion

Parametar/Parameters	1. mesec 1st month	6. mesec 6th month	P
Glikemija našte/Fasting glucosae (mmol/l)	10,6±2,3	7,9±2,6	< 0,01
Glikemija postprandijalno (mmol/l)	12,6±1,9	11,1±2,2	< 0,01
Postprandial glucosae (mmol/l)			
Glikozilirani hemoglobin (%)	8,8±1,0	6,8±1,1	< 0,01
Glycosylated hemoglobin (%)			
Indeks telesne mase (kg/m ²)	27,8 ± 4,4	26,7±4,3	< 0,01
Body mass index (kg/m ²)			
Obim struka/Waist circumference (cm)			
Žene/Women	88,5±6,2	87,2±5,7	< 0,01
Muškarci/Men	101,4±7,9	99,7±7,3	< 0,01
Sistolni pritisak/Systolic pressure (mmHg)	146,7±16,5	143,0±12,1	b-z
Dijastolni pritisak/Diastolic pressure (mmHg)	92,0±9,9	88,7±8,6	b-z
Ukupni holesterol/Total cholesterol (mmol/l)	6,5±1,7	6,2±1,0	b-z
LDL (mmol/l)	4,3±0,9	4,2±0,8	b-z
HDL (mmol/l)	0,9±0,4	1,0±0,5	b-z
Trigliceridi/Triglycerides (mmol/l)	3,4±1,6	2,5±0,4	< 0,01
Insulin našte/Fasting insulin (mU/l)	17,49±9,31	16,62±11,14	b-z
C-peptid našte/Fasting C-peptide (nmol/l)	0,94±0,54	0,88±0,59	b-z
C-peptid postprandijalno (nmol/l)	2,08±1,59	1,95±1,44	b-z
Postprandial C-peptide (nmol/l)			
HOMA B (%)	55,1±51,4	87,9±135,4	b-z
HOMA R	7,0±2,7	5,2±3,2	< 0,01

diovaskularne faktore rizika smanjenjem nivoa triglicerida i vaskularnih adhezivnih molekula. U velikoj studiji *Diabetes Prevention Program Research Group* na 3234 ispitanika [23] sa predijabetesom primena metformina u monoterapiji dovela je do znatnog smanjenja insulinske rezistencije, obima struka, odnosa struk-kuk, indeksa telesne mase, C-reaktivnog proteina i fibrinogena. Vitale i saradnici [24] našli su znatno smanjenje insulinske rezistencije i poboljšanje endotel zavise vazedilatacije primenom metformina kod pacijenata sa metaboličkim sindromom. Wulfele i saradnici [25], kao i Kantola i saradnici [26] nisu našli značajan uticaj metformina na arterijski pritisak. U UKPDS studiji primena kombinovane terapije SU+MET nije dovela do statistički značajne promene telesne mase, lipidnog statusa ni arterijskog pritiska [20]. Moguće je da je na uočeno značajnije poboljšanje parametara metaboličkog sindroma u našoj grupi uticalo i znatno poboljšanje edukacije naših pacijenata, kao i bolje poznavanje prirode bolesti na češćim ambulantnim kontrolama u odnosu na period pre započinjanja terapije. Naročiti uticaj na promenu loših navika u ishrani sigurno je imalo i sprovođenje samokontrole glikemije kod svih ispitanika. Naime, pre početaka lečenja samo 12 pacijenta u ovoj grupi provelo je samokontrolu glikemije u kućnim uslovima. Kombinovana terapija u našoj studiji dovela je do znatnog pada insulinske rezistencije, merenog HOMA R indeksom. Ovaj indeks numerički izražava hepatičku i perifernu insulinsku rezistenciju. U studiji Mathera i saradnika [27] primena metformina kao monoterapija dovela je do smanjenja HOMA R za 32%. Slične rezultate postigli smo i našoj studiji. Nema

mного podataka o uticaju kombinovane terapije SU + MET na beta ćelijsku sekreciju. U našoj studiji nivoi insulina i C-peptida našte i posle test obroka bili su niži nakon šestomesečne primene kombinovane terapije, ali ne statistički značajno, što je posledica poznatog dejstva metformina na smanjenje hiperinsulinemije [28]. HOMA B je bio viši, ali ne statistički značajno. Kako on izražava bazalnu insulinsku sekreciju, ne može se koristiti za tumačenje preostale rezerve beta ćelije, niti za ispitivanje postprandijalnog odgovora. *In vitro* studije su pokazale protektivno dejstvo metformina na beta ćelijsku funkciju, što je prvenstveno posledica smanjene lipotoksičnosti usled dejstva metformina na sniženje nivoa slobodnih masnih kiselina i triglicerida [29]. Protektivno dejstvo metformina i promene životnog stila na beta ćelijsku funkciju pokazale su i velike kliničke studije [30]. Metformin je zajedno sa promenom načina života danas prvi lek u algoritmu lečenja dijabetesa tip 2 [31]. U našu studiju regrutovani su pacijenti iz primarne zdravstvene zaštite, gde je još uvek SU često lek pr-

vog izbora. Prema najnovijim preporukama Američke dijabetološke asocijacije i Evropskog udruženja za dijabetes, pored bazalnog insulina, SU su lekovi izbora kod neuspeha monoterapije metforminom u lečenju dijabetesa tipa 2, zbog niske cene i dobre efikasnosti [30]. Njihovi najčešći neželjeni efekti su hipoglikemije i porast u težini. Naša studija je pokazala da kombinacija metformin sa sulfonilurejom smanjuje neželjene efekte sulfonilureje, znatno popravlja glikoregulaciju i neke parametre metaboličkog sindroma.

Zaključak

Kombinovana terapija metformin plus sulfonilurea u dijabetesu tipa 2 sa metaboličkim sindromom ostvarila je povoljno dejstvo na kardiometabolički rizik, poboljšanjem glikoregulacije, smanjenjem indeksa telesne mase, obima struka, triglicerida i insulinske rezistencije. Nivo arterijskog pritiska, holesterola i njegovih frakcija, kao i nivo rezidualne insulinske sekrecije ostao je nepromenjen.

Literatura

1. Novoa FJ, Boronat M, Saavedra P, Diaz-Cremades JM, Varrillas VF, La Roche F, et al. Differences in cardiovascular risk factors, insulin resistance, and insulin secretion in individuals with normal glucose tolerance and in subjects with impaired glucose regulation: the Telde Study. *Diabetes Care* 2005;28:2388-93.
2. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP) defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 year and older. *Diabetes* 2003;52(5):1210-4.
3. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-16.
4. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, et al. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 2004;110:1251-7.
5. Stokić E, Đerić M, Radak Đ. Endotelna disfunkcija u dijabetesu. *Med Pregl* 2005;58(9-10):459-64.
6. Bailey CJ, Campbell IW, Chan JCN, Davidson JA, Howlett HCS, Ritz P, editors. *Metformin: the gold standard*. Chichester: John Wiley and Sons; 2007.
7. Musi N, Hirshman MF, Nygren J, Svanfeldt M, Bavenholm P, Rooyackers O, et al. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51(7):2074-81.
8. Ohira M, Myashita J, Murano T, Watanabe F, Shiari K. Metformin promotes induction of lipoprotein lipase in skeletal muscle through activation of adenosine monophosphate: activated protein kinase. *Metabolism* 2009;58(10):1408-14.
9. Gunton JE, Delhanty PJD, Takahashi S-I, Baxter RC. Metformin rapidly increases insulin receptor activation in human liver and signals preferentially through insulin-receptor substrate-2. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(3):1323-32.
10. Ikeda T, Iwata K, Murakami H. Inhibitory effect of metformin on intestinal glucose absorption in the perfused rat intestine. *Biochem Pharmacol* 2000;59:887-90.
11. Klein J, Westphal S, Kraus D, Meier B, Perwitz N, Ott V, et al. Metformin inhibits leptin secretion via a mitogen-activated protein kinase signalling pathway in brown adipocytes. *J Endocrinol* 2004;183:299-307.
12. Kim YW, Kim JY, Park YH, Park SY, Won KC, Choi KH, et al. Metformin restores leptin sensitivity in high-fat-fed obese rats with leptin resistance. *Diabetes* 2006;55:716-24.
13. De Jager J, Kooy A, Lehert P, Bets D, Wulffélé MG, Teerlink T, et al. Effects of short-term treatment with metformin on markers of endothelial function and inflammatory activity in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *J Intern Med* 2005;257:100-9.
14. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Brussels: IDF; 2005.
15. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, Kelley DE, Leibel RL, Nonas C, et al. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from Shaping America's Health. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1197-202.
16. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
17. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations. *Diabetologia* 1985;28(7):412-9.
18. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:S4-S36.
19. Lalić NM, Pantelinac P, Milovanović V. Diabetes therapy. In: Radna grupa za dijabetes, editors. *National guidance in clinical practice: Diabetes mellitus (in Serbian)*. Beograd: Narodna biblioteka Srbije; 2002. p. 11-38.
20. UKPDS 28: a randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulfonylurea treated type 2 diabetes. *UK Prospective Diabetes Study group. Diabetes Care* 1998;21(1):87-92.

21. Dailey GE 3rd, Mohideen P, Fiedorek FT. Lipid effects of glyburide/metformin tablets in patients with type 2 diabetes mellitus with poor glycemic control and dyslipidemia in an open-label extension study. *Clin Ther.* 2002;24(9):1426-38.

22. Abbasi F, Chu JW, McLaughlin T, Lamendola C, Leary ET, Reaven GM. Effect of metformin treatment on multiple cardiovascular disease risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2004;53(2):159-64.

23. The Diabetes Prevention Program Research Group. Intensive lifestyle intervention or metformin on inflammation and coagulation in participants with impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2005;54(5):1566-72.

24. Vitale C, Mercurio G, Cornoldi A, Fini M, Volterani M, Rosano GMC. Metformin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome. *J Intern Med* 2005;258(3):250-6.

25. Wulffele MG, Kooy A, Lehert P, Bet SD, Donker AJ, Stehnowwer CD. Does metformin decrease blood pressure in patients with type 2 diabetes intensively treated with insulin? *Diabetic Med* 2005;22(7):S07-13.

26. Kantola I, Rouru J, Malminiemi K, Arkkila P, Korhonen K, Rantanen S, et al. Effects of metformin on blood pressure: a

study in obese non-diabetic patients with hypertension. *Clin Drug Invest* 2002;22(6):347-54.

27. Mather KJ, Verma S, Anderson TJ. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(5):1344-50.

28. Banaszewska B, Duleba AJ, Spaczynski RZ, Pawelczyk L. Lipids in polycystic ovary syndrome: role of hyperinsulinemia and effects of metformin. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1266-72.

29. Lupi R, Del Guerra S, Fierabracci V, Marselli L, Novelli M, Patanè G, et al. Lipotoxicity in human pancreatic islets and the protective effect of metformin. *Diabetes* 2002;51:S134-7.

30. Lachin JM, Christophi CA, Edelstein SL, Ehrmann DA, Hamman RF, Kahn SE, et al. Factors associated with diabetes onset during metformin versus placebo therapy in the diabetes prevention program. *Diabetes* 2006;56(4):1153-9.

31. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Ferrannini E, Holman RR, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2009;52:17-30.

Summary

Introduction

Insulin resistance is a well-known leading factor in the development of metabolic syndrome.

The aim of this study was to evaluate metabolic effects of metformin added to sulfonylurea in unsuccessfully treated type 2 diabetic patients with metabolic syndrome.

Material and methods

A group of thirty subjects, with type 2 diabetes, secondary sulfonylurea failure and metabolic syndrome were administered the combined therapy of sulfonylurea plus metformin for six months. Metformin 2000 mg/d was added to previously used sulfonylurea agent in maximum daily dose. Antihypertensive and hypolipemic therapy was not changed. The following parameters were assessed at the beginning and after six months of therapy: glycemic control, body mass index, waist circumference, blood pressure, triglycerides, total cholesterol and its fractions, homeostatic models for evalua-

tion of insulin resistance and secretion (HOMA R, HOMA B) and C-peptide.

Results

Glycemic control was significantly improved after six months of the combined therapy: (fasting 7.89 vs. 10.61 mmol/l, $p < 0.01$; postprandial 11.12 vs. 12.61 mmol/l, $p < 0.01$, $p < 0.01$; glycosylated hemoglobin 6.81 vs. 8.83%, $p < 0.01$). The body mass index and waist circumference were significantly lower (26.7 vs. 27.8 kg/m², $p < 0.01$ and 99.7 vs. 101.4 cm for men, $p < 0.01$; 87.2 vs. 88.5 for women, $p < 0.01$). Fasting plasma triglycerides decreased from 3.37 to 2.45 mmol/l ($p < 0.001$) and HOMA R from 7.04 to 5.23 ($p < 0.001$). No treatment effects were observed on blood pressure, cholesterol, and residual insulin secretion.

Conclusion

Administration of metformin in type 2 diabetes with metabolic syndrome decreased cardiovascular risk factors by reducing glycemia, triglycerides, BMI, central obesity and insulin resistance.

Key words: Metformin; Sulfonylurea Compounds; Metabolic Syndrome X; Diabetes Mellitus, Type 2; Drug Therapy, Combination

Rad je primljen 24. VIII 2009.

Prihvaćen za štampu 15. XII 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:9-10:611-615.

Institut za javno zdravlje Kragujevac¹
Medicinski fakultet Kragujevac²

Originalni naučni rad
Original study
UDK 613.81/84-053.6
DOI: 10.2298/MPNS1010616R

OPŠTE KARAKTERISTIKE UPOTREBE I ZLOUPOTREBE PSIHOAKTIVNIH SUPSTANCIJA KOD SREDNJOŠKOLACA

GENERAL CHARACTERISTICS OF PSYCHOACTIVE SUBSTANCES CONSUMPTION AND ABUSE AMONG HIGH SCHOOL POPULATION

Snežana RADOVANOVIĆ^{1,2}, Časlav MILIĆ^{1,2} i Sanja KOCIĆ^{1,2}

Sažetak – Cilj istraživanja je bio da se sagledaju karakteristike učestalosti upotrebe i zloupotrebe psihoaktivnih supstancija kod srednjoškola na teritoriji grada Kragujevca. Istraživanje je sprovedeno u periodu od oktobra 2007. do januara 2008. godine, pomoću primene anketnog upitnika kojim je obuhvaćeno 1280 učenika I i IV razreda medicinske, tehničke i ekonomske škole u Kragujevcu i to 793 dečaka (62%) i 487 devojčica (38%). Korišćen je upitnik iz projekta „Zdravstveno stanje, zdravstvene potrebe i korišćenje zdravstvene zaštite stanovništva Srbije”, koji je sproveo Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut” 2000. godine. Baza podataka je kreirana u SPSS statističkom paketu. Alkohol konzumira 45,5%, cigarete 20,6% ispitanika, a drogu 3,1%. Marihuanu je probalo 7,8% ispitanika, i to 9,8% dečaka i 4,8% devojčica. Kako rizično ponašanje ne postoji kao izolovano, pojedinačno, već najčešće postoji povezanost između nekoliko oblika, potrebno je da školski programi obuhvate mlade pre nego što se određeni oblici ponašanja uspostave.

Ključne reči: Adolescent; Ponašanje adolescenata; Muškarac; Žena; Upitnici; Škole; Pušenje; Upotreba alkohola; Zavisnost od psihoaktivnih supstanci; Kanabis; Pušenje marihuane

Uvod

Izazov savremene zapadne kulture predstavlja ekspanzija zloupotrebe psihoaktivnih supstancija (PAS) od dece i adolescenata sa nesagledivim štetnim posledicama po njihov razvoj i celokupno društvo. U ranim tinejdžerskim godinama počinju prva eksperimentisanja sa PAS [1].

Ponavljana upotreba PAS remeti normalno biopsiho-socijalno sazrevanje mlade ličnosti, a često dovodi do somatskih, neuroloških i psihijatrijskih poremećaja [2].

Savremeni čovek je izložen profesionalnoj nesigurnosti, čestim migracijama, promeni tradicionalnih uloga polova, gubitku emocionalne kohezije među ljudima, dezintegraciji porodice, urbanizaciji sa brojnim stresorima svakodnevnog življenja i traumatskim događajima. Patologija društva najporaznije se odražava na deci i mladima, koji sve češće odrastaju u nefunkcionalnim ili razorenim porodicama [3].

Važan period za formiranje stavova i njihovo usvajanje je period adolescencije i puberteta. Posebno je značajno formiranje iskustvenih stavova prema upotrebi psihoaktivnih supstancija i alkohola kao i prema ostalim oblicima socijalno-patološkog ponašanja [4].

Nesklad između biološke i psihosocijalne zrelosti stvara mogućnost za visokorizična ponašanja koja mogu da naruše psihofizičko zdravlje mlade osobe [5].

Period adolescencije je izuzetno osetljiv na disfunkcionalnost i negativnu dinamiku porodice. Porodice u kojima postoje obrasci devijantnog ponašanja imaju velik uticaj na usvajanje ovakvog ponašanja i identifikaciju adolescenta prema roditelju koji pokazuje takvo ponašanje [6,7].

Mlade odlikuju hedonizam, želja za eksperimentisanjem i pripadanjem grupi vršnjaka, radoznalost, bunt prema autoritetima i tradiciji, a bez čvrsto ustanovljenih sistema vrednosti i obrazaca zdravog životnog stila. Stoga su mladi najpodložnija suppopulacija za sve oblike rizičnog ponašanja i prihvatanja novih izazova [8].

Cilj ovog rada je bio da se sagledaju opšte karakteristike učestalosti upotrebe i zloupotrebe psihoaktivnih supstancija kod srednjoškolske omladine na teritoriji grada Kragujevca, kako bi se preduzele odgovarajuće preventivne mere.

Materijal i metode

Izvor podataka su anketni upitnici koje su popunjavali učenici I i IV razreda medicinske, tehničke i ekonomske škole u Kragujevcu. Anketom je obuhvaćeno ukupno 1280 učenika: muških ispitanika je bilo 793 (62%), a ženskih 487 (38%). Nisu obuhvaćeni učenici I i IV razreda navedenih škola koji su u momentu anketiranja bili odsutni iz škole. Anketiranje je bilo anonimno. Nije bilo nekorektno popunjavanje upitnika.

Istraživanje je sprovedeno u periodu od oktobra 2007. do januara 2008. godine. Kao instrument korišćen je upitnik iz projekta „Zdravstveno stanje, zdravstvene potrebe i korišćenje zdravstvene zaštite stanovništva Srbije”, koji je sproveo Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut” 2000. godine, koji se sastoji od 47 pitanja, otvoreno-zatvorenog tipa je, sa ponudjenim modalitetima odgovora. Upitnik se sastoji od dve grupe pitanja: prva grupa se odnosi na socijalno-ekonomske karakteristike ispitanika, a druga na korišćenje psihoaktivnih supstancija kod srednjoškolske omladine. Baza podataka

Skraćenice

PAS – psihoaktivne supstancije

ka je kreirana u SPSS statističkom paketu. Za statističku analizu podataka korišćen je χ^2 test. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

Rezultati

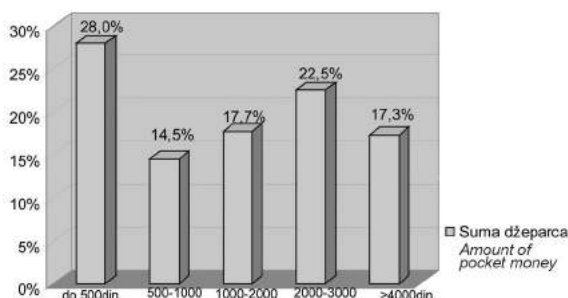
U kompletnoj porodici živelo je 86% ispitanika, dok je socioekonomski status porodice ocenjen kao dobar kod 87% ispitanika (**Tabela 1**).

Tabela 1. Sociodemografske karakteristike porodice ispitanika
Table 1. Socio-demographic characteristics of the participant's family

Karakteristike porodice ispitanika <i>Characteristics of the participant's family</i>	Ispitanici (%) <i>Participants (%)</i>
Kompletnost porodice/Completeness of family	86,1
u braku/in marriage	
razvedeni/divorced	8,9
vanbračna zajednica/extramarital	5
Materijalni status porodice/Material status of family	86,7
dobar/good	
previše novca/too much money	2,2
loš/bad	11,1
Nivo obrazovanja oca <i>Father's education</i>	7,1
osnovna škola/elementary school	
srednja škola/high school	60,5
viša škola/higher school	22,4
fakultet/university	10
Nivo obrazovanja majke <i>Mother's education</i>	7,8
osnovna škola/elementary school	
srednja škola/high school	63
viša škola/higher school	19,3
fakultet/university	9,9

Oko 60% ispitanih učenika izlazilo je uveče svake nedelje. Više od 30% ispitanika je imalo dobar i vrlo dobar uspeh u školi. Sportom se bavilo 65% ispitanika. Vikendom je izlazilo 60% ispitanika, dva-tri puta nedeljno 16%, a svako veče 5,1% ispitanika. Oko 96% anketiranih učenika izjasnilo se da ima džeparac. Što se tiče sume džeparca, najviše ispitanika (28%) ima do 500 dinara mesečno (**Grafikon 1**).

Cigarete konzumira 20,6% anketiranih učenika



Grafikon 1. Suma novca koju učenici mesečno troše kao džeparac
Graph 1. Amount of money used monthly by the participants as pocket money

sve tri škole, alkohol 45,5%, a drogu 3,1% anketiranih učenika. Između anketiranih učenika medicinske, tehničke i ekonomske škole postoji statistički

značajna razlika u konzumiranju duvana ($\chi^2=16,561$, $df=2$, $p=0,000$) i alkohola ($\chi^2=20,531$, $df=2$, $p=0,000$), a nema statistički značajne razlike u korišćenju droga ($\chi^2=3,589$, $df=2$, $p=0,166$) (**Tabela 2**).

Tabela 2. Učestalost upotrebe psihoaktivnih supstancija kod učenika tehničke, medicinske i ekonomske škole

Table 2. Use of psychoactive substances (PAS) among students of Technical, Medical and Economic High Schools

Škola <i>School</i>	Konzumira cigarete <i>Consumption of cigarettes</i>	Konzumira alkohol <i>Consumption of alcohol</i>	Konzumira drogu <i>Consumption of drugs</i>
Tehnička/Technical	30,9%	33%	37,5%
Medicinska Medical	13,7%	21,6%	18%
Ekonomska Economic	55,3%	55%	44,5%
Ukupno/Total	100%	100%	100%

Posmatrano po polu, ne postoji statistički značajna razlika u konzumiranju cigareta ($\chi^2=2,488$, $df=1$, $p=0,115$), ali postoji statistički značajna razlika u konzumiranju alkohola ($\chi^2=14,173$, $df=1$, $p=0,000$) i droga ($\chi^2=5,754$, $df=1$, $p=0,016$). Među učenicima koji piju alkoholna pića 67,5% su učenici muškog pola. Takođe je 4 puta češće korišćenje droga kod dečaka.

Posmatrano po razredima, postoji visokostatistički značajna razlika u konzumiranju cigareta ($\chi^2=20,208$, $df=1$, $p=0,000$), alkohola ($\chi^2=103,488$, $df=1$, $p=0,000$) i droga ($\chi^2=22,633$, $df=1$, $p=0,000$). Učenici I razreda srednjih škola češće konzumiraju cigarete 57,6% i alkohol (54,4%), dok drogu koristi 2/3 učenika IV razreda srednjih škola (**Tabela 3**).

Tabela 3. Konzumiranje cigareta, alkohola i droga u odnosu na pol i razred

Table 3. Consumption of cigarettes, alcohol and drugs by gender and grade of school

Razred/Class <i>Pol/Gender</i>		I razred/the 1 st grade		IV razred/the 4 th grade	
		muški (%) <i>male (%)</i>	ženski (%) <i>female (%)</i>	muški (%) <i>male (%)</i>	ženski (%) <i>female (%)</i>
Konzumira cigarete <i>Consumption of cigarettes</i>	Da/Yes	16,8	17,8	25,3	31,6
	Ne/No	83,2	82,2	74,7	68,4
Ukupno Total		100%	100%	100%	100%
Konzumira alkohol <i>Consumption of alcohol</i>	Da/Yes	38,6	29,5	76,9	53,1
	Ne/No	61,4	70,5	23,1	46,9
Ukupno Total		100%	100%	100%	100%
Konzumira drogu <i>Consumption of drugs</i>	Da/Yes	1,9	1	9,8	2,8
	Ne/No	98,1	99	90,2	97,2
Ukupno Total		100%	100%	100%	100%

Postoji statistički značajna razlika između učenika koji konzumiraju alkohol ili ne u odnosu na opijanje očeva ($\chi^2=11,125$, $df=1$, $p=0,001$) i majki ($\chi^2=7,511$, $df=1$, $p=0,006$). Kod učenika koji konzumiraju alkohol 2 puta je učestalije opijanje oca i 2,5 puta opijanje majki.

Oko jedne trećine anketiranih učenika počelo je sa konzumiranjem cigareta u 14. godini, a alkohola u 15. godini.

Posle korišćenja alkohola i cigareta najčešće korišćena psihoaktivna supstancija je marihuana, koju je probalo 7,8% ispitanika, a od tog broja 76,3% dečaka i 23,7% devojčica. Od učenika koji koriste marihuanu, svaki dan je koristi 17,8%, vikendom 11,1%, jednom mesečno 31,1%, a retko 40% ispitanika. Amfetamin je probalo 2,3% učenika, rastvarače 0,9%, heroin 0,7%, kokain 1,7%, lepak 1,6%, sredstva za umirenje 6,4%, analgetike 34,2%, dok je kombinaciju više vrsta droga probalo 2,2% učenika. Kokain uzima 1% ispitanika. Najčešći uzrast u kome se proba neka vrsta droga je 17–18 godina.

Kao razlog uzimanja PAS najveći broj ispitanika naveli su radoznalost 78%, a oko 5% nagovor druga ili drugarice. Što se tiče stava o drogama, najviše srednjoškolaca, 86% izjasnilo se da droge štete zdravlju, 5% da poboljšavaju raspoloženje, oko 3% da smiruju, a 9% da su opasne po život, to jest da ubijaju. Najveći broj učenika 30,6% je navelo da je probalo drogu na žurkama, zatim u svom ili stanu druga 29,6%, u školi 18,4% i diskoteci 9,2%.

Više od 50% anketiranih učenika navodi da zna načine korišćenja PAS.

Postoji statistički značajna razlika u korišćenju PAS u odnosu na materijalni status porodice u kojoj anketirani učenici žive ($\chi^2=34,084$, $df=2$, $p=0,000$). Od ispitanika koji koriste drogu više od 50% su učenici iz porodica sa dobrim materijalnim statusom.

Korišćenje PAS u odnosu na večernje izlaske učenika takođe pokazuje značajnu statističku razliku ($\chi^2=66,635$, $df=3$, $p=0,000$). Drogu najčešće koriste učenici koji izlaze dva do tri puta nedeljno (32,5%).

Postoji statistički značajna razlika između korišćenja PAS i visine mesečnog džeparca koji učenici imaju ($\chi^2=21798$, $df=5$, $p=0,001$). Najveći procenat učenika koji koristi PAS 43,2% imaju mesečni džeparac veći od 4000 dinara.

Diskusija

Istraživanje učestalosti korišćenja PAS kod srednjoškolske omladine Kragujevca pokazalo je da je konzumiranje alkohola najčešći oblik zavisnosti kod srednjoškolske omladine. Na drugom mestu je pušenje cigareta, zatim upotreba droga. Zabrinjava činjenica da se pomera na niže starosna granica u kojoj se proba alkohol, duvan i droge.

Istraživanja u vezi sa upotrebom psihoaktivnih supstancija u Republici Srbiji u 2006. godini pokazuju da je sa efektima upotrebe psihoaktivnih supstancija bilo poznato 35% mladih uzrasta 15–19 godina (znali su da su kanabis, ekstazi, kokain, dietilamid liserginska kiselina (LSD), heroin i krek uvek štetni). Od ukupnog broja mladih, 15,2% je navelo da im je ponuđena droga, a 21,5% da neko od njihovih prijatelja koristi drogu. U Srbiji je 6,9% mladih uzrasta 15–19 godina probalo psihoaktivne supstancije. Znatno je veći procenat mladih koji su probali psihoaktivne supstancije zabeležen u domaćinstvima u kojima je prihod po članu doma-

ćinstva bio veći od 15.000 dinara (22,7%). Prvo uzimanje psihoaktivne supstancije kod mladih Srbije uzrasta 15–19 godina, prema istraživanju iz 2006. godine, dešava se između 13. i 17. godine života. Najčešće mesto prvog uzimanja PAS je bilo na žurci, to jest u diskoteci ili kaficu (35,4%), dok je na drugom mestu stan druga ili drugarice ili sopstveni stan (32,1%). Skoro svaki deseti ispitanik prvi put je probao PAS u školi. U Srbiji 32,0% mladih uzrasta 15–19 godina u 2006. godini nije imalo poželjan stav prema psihoaktivnim supstancijama [9].

Rezultati našeg istraživanja pokazali su da je upotreba PAS zastupljenija kod ispitanika koji žive u porodicama sa boljim materijalnim statusom, a da među korisnicima PAS nema statistički značajne razlike u odnosu na to da li žive u kompletnoj ili nekompletnoj porodici. Takođe, češća je upotreba PAS kod učenika koji imaju veće mesečne sume džeparca, koji češće izlaze uveče i koji imaju lošiji uspeh u školi. Najčešća ilegalna PAS sa kojom mladi ostvaruju prvi kontakt je marihuana. Najveći broj učenika probalo je drogu na žurkama, zatim u svom ili stanu druga, u školi i diskoteci, što ukazuje da određene okolnosti i situacije imaju uticaja na probanje kao i na važan uticaj vršnjačke grupe i školske sredine. Istraživanje je pokazalo da je nešto više od polovine naših ispitanika bilo informisano o većini PAS i načinima njihovog korišćenja. Naši ispitanici pokazali su sličan stepen informisanosti u poređenju sa vršnjacima u evropskim zemljama obuhvaćenim Evropskim istraživanjem o upotrebi duvanam, alkohola i drugih droga među učenicima (ESPAD) [10,11].

Rasprostranjenost upotrebe, zloupotrebe i zavisnosti mladih u Crnoj Gori od psihoaktivnih supstancija nalazi se ispod proseka u poređenju sa većinom evropskih zemalja i SAD, iako je za neke psihoaktivne supstancije (lekove za smirenje i spavanje, alkohol i duvan) oko proseka. U odnosu na mlade u Srbiji nisu uočene izrazite razlike, izuzev što mladi u Srbiji znatno češće pokazuju simptome zloupotrebe i zavisnosti od alkohola, duvana, a donekle i marihuane. Najznačajniji epidemiološki nalaz je da svaka nova generacija mladih u Crnoj Gori počinje sa upotrebom psihoaktivnih supstancija sve ranije, da se u svakoj novoj generaciji smanjuju razlike po polu u pogledu učestalosti i količine upotrebe psihoaktivnih supstancija i da svaka nova generacija znatno skraćuje vreme između upotrebe, s jedne strane, i zloupotrebe i zavisnosti, s druge. Takođe je bitno istaći favorizovanje psihostimulativnih supstancija, kao i brojne kombinacije psihostimulansa sa drugim psihoaktivnim supstancijama. Autori zaključuju da su upotreba, zloupotreba i tendencija zavisnosti od psihoaktivnih supstancija među mladima Crne Gore pre dve decenije bili retkost i da naglo povećanje upotrebe, zloupotrebe i tendencije prema zavisnosti mladih veoma zabrinjava [12].

U zapadnoj kulturi alkohol je još uvek najzastupljenija PAS sa učestalošću upotrebe 15–25%. Uzrast sa najvećim unosom alkohola jesu srednje tinejdžerske do srednje dvadesete godine. Oko 26% mladih probalo je i povremeno zloupotrebljava marihuanu, 25% ekstazi, preko 1% kokain i heroin. Mladi adolescenti posle alkohola i duvana najčešće zloupotrebljavaju inhalante.

U Velikoj Britaniji oko 80% petnaestogodišnjaka koristi alkoholna pića, dok jedna trećina trinaestogodišnjaka i dve trećine petnaestogodišnjaka koriste nelegalne droge, posebno kanabis. Ovi procenti su veći nego u mnogim evropskim zemljama. Inhalanti su u Velikoj Britaniji najveći uzročnik smrtnosti kod mladih od 15 godina, posebno kod dece beskućnika [13].

Zaključak

Posle korišćenja alkohola i cigareta najčešće korišćena psihoaktivna supstancija je marihuana. Kao razlog uzimanja psihoaktivnih supstancija najveći broj ispitanika naveo je radoznalost. Naglo povećanje upotrebe, zloupotrebe i tendencije prema zavisnosti mla-

dih veoma zabrinjava kao i pomeranje starosne granice ka sve mlađem životnom uzrastu. Upoznavanje mladih i opšte javnosti sa ovim rizicima bilo bi od neprocenjivog značaja u prevenciji upotrebe psihoaktivnih supstancija i njihovih štetnih posledica. Kako rizično ponašanje ne postoji kao izolovano, pojedinačno, već najčešće postoji povezanost između nekoliko oblika, potrebno je da školski programi obuhvate mlade pre nego što se određeni oblici ponašanja uspostave. Programe za zdrave stilove života mladih treba započeti još u najranijem detinjstvu, nastaviti kroz osnovnu sve do srednje škole. Takođe, porodica, škola, zdravstvena služba i društvo treba da deluju organizovano i sistematski na sprečavanju i suzbijanju ovih neadekvatnih navika.

Literatura

1. Donovan JE, Molina BS. Childrens introduction to alcohol use: sips and tastes. *Alcohol Clin Exp Res* 2008;32(1):108-19.
2. Sung M, Erkanli A, Angold A, Costello EJ. Effects of age at first substance use and psychiatric comorbidity on the development of substance use disorders. *Drug Alcohol Depend* 2004;75(3):287-99.
3. Mandić-Gajić G. Psihoaktivne supstancije i mladi: da li smo svesni stvarne opasnosti? *Vojnosanit Pregl* 2008;65(6):421-3.
4. Milosavljević M. Socijalna patologija. Beograd: Institut za kriminološka i sociološka istraživanja; 1998.
5. Mijatović-Jovanović V, Ukropina S, Kvrđić S, Šurković-Ničiforović O. Seksualno ponašanje adolescenata. *Med Pregl* 2004;57(3-4):116-9.
6. Mucilli G, Tomsom T, Isabellity M. The consumption alcohol in the adolescents. New York: Psychology Press; 2000. p. 57-9.
7. DeWit DJ, Offord DR, Wong M. Patterns of onset and cessation of drug use over the early part of the life course. *Health Educ Behav* 1997;24(6):746-58.
8. Williams JK, Smith DC, Gotman N, Sabri B, An H, Hall JA. Traumatized youth and substance abuse treatment outcomes: a longitudinal study. *J Trauma Stress* 2008;21(1):100-8.
9. Istraživanje zdravlja stanovnika Republike Srbije. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2007.
10. Hiabell B, Andersson B, Ablstom S, Balakireva O, Bjarnasson T, Kokkevi A, et al. The 1999 ESPAD report: alcohol and other drug use among students in 30 European countries. Stockholm: The Swedish Council for Information on Alcohol & Other Drugs; 2000.
11. Hiabell B, Andersson B, Ablstom S, Balakireva O, Bjarnasson T, Kokkevi A, et al. The 2003 ESPAD report: alcohol and other drug use among students in 30 European countries. Stockholm: The Swedish Council for Information on Alcohol & Other Drugs; 2004.
12. Đukanović B, Bukelić J, Dimitrijević I, Stojanović Z, Knežević-Tasić J, Bešić M. Iluzija stvarnosti: alkohol i droge, Podgorica: CID; SoCEN; 2001.
13. Pavlović Z, Jakovljević B. Frequency and risk factors of the use of psychoactive substances among the young. *Vojnosanit Pregl* 2008;65(6):441-8.

Summary

Introduction

Consumption of psychoactive substances among the youth is suggestive of a trend indicating an accelerated and continual growth of the tendency in question. This research was aimed at investigating the frequency of psychoactive substance consumption among high school students on the territory of the town of Kragujevac so that the adequate measures on prevention should be taken.

Material and methods

Data from the questionnaire answered by high school student attending the 1st and 4th grade of the medical, technical and economic high schools in Kragujevac were thereby used. The survey included the overall number of 1280 students: there were 793 (62%) male participants and 487 (38%) female. The research was conducted from October 2007 until January 2008. The questionnaire from the project „Health Status, Health Needs and Utilization of Health Care

of the Population of Serbia” conducted by the Institute of Public Health of Serbia „Dr Milan Jovanović Batut” in 2000 was used in the survey.

Results and Discussion

According to the answers, alcohol was used by 45.5%, cigarettes by 20.0% and drugs by 3.1% of the examined subjects. Following the use of alcohol and cigarettes, the most often used psychoactive substance was cannabis, which was consumed by 7.8% of the examined subjects out of who 9.8% were boys and 4.8% were girls. Since the risky behaviour seems not to be isolated and individual, but rather as a combination of several forms of it, school programmes should treat young people before certain forms of behaviour are established. Family, school, health service and society should work on an organized basis as well as methodically on prevention and on fighting against these inadequate habits.

Key words: Adolescent; Adolescent Behavior; Male; Female; Questionnaires; Schools; Smoking; Alcohol Drinking; Psychotropic Drugs; Substance Related Disorders; Cannabis; Marijuana Smoking

Rad je primljen 3. II 2009.

Prihvaćen za štampu 20. II 2009.

BIBLID.0025-8105.(2010):LXIII:9-10:616-619.

Medical Faculty Novi Sad
Department of Physiology¹
Clinical center Vojvodina, Novi Sad
Clinic for Rehabilitation²

Originalni naučni rad
Original study
UDK 612.22:797.12.015.57
DOI: 10.2298/MPNS1010620K

ANALYSIS OF ANAEROBIC CAPACITY IN ROWERS USING WINGATE TEST ON CYCLE AND ROWING ERGOMETER

ANALIZA ANAEROBNIH SPOSOBNOSTI VESLAČA PRIMENOM WINGATE TESTA NA VESLAČKOM I BICIKL ERGOMETRU

Aleksandar KLAŠNJA¹, Otto BARAK¹, Jelena POPADIĆ-GAČEŠA¹, Miodrag DRAPŠIN¹, Aleksandar KNEŽEVIĆ² and Nikola GRUJIC¹

Summary – The 30-s all-out Wingate test has been used in athletes of all sport specialties to measure the capacity for short duration, high power output while cycling. The aim of this study was to establish differences in measuring anaerobic capacity between the classic Wingate test on a cycling ergometer and the modified Wingate test on a rowing ergometer in rowers. A group of 20 rowers was tested by both the cycle and rowing ergometers during 30s of maximum power to test anaerobic capacity and to make correlation between these tests. The parameters measured were the peak power and mean power. The peak power on the cycling ergometer was $475 \pm 75.1W$ and $522.4 \pm 81W$ ($p < 0.05$) on the rowing ergometer. The mean power on the cycling ergometer and the rowing ergometer was $344.4 \pm 51.1W$ and $473.7W \pm 67.2$, ($p < 0.05$) respectively. The maximum values were achieved at the same time on both ergometers, but remained on the higher level till the end of the test on the rowing ergometer. By correlating the anaerobic parameters of the classic Wingate test and a modified Wingate test on the rowing ergometer a significant positive correlation was detected in the peak power ($r = 0.63$, $p < 0.05$) as well as in the mean power ($r = 0.65$, $p < 0.05$). The results show that the rowers achieved better results of the anaerobic parameters on the rowing ergometer compared to the cycling ergometer due to a better mechanical efficiency. It is concluded that the modified Wingate test on the rowing ergometer can be used in rowers for testing their anaerobic capacity as a sport specific test ergometer since it provides more precise results.

Key words: Anaerobic Threshold; Exercise Test; Ergometry; Athletic Performance; Muscle Strength + physiology; Physical Endurance + physiology

Introduction

The human energy capacity consists of two main parts, aerobic and anaerobic, according to the nature of the energy yielding biochemical processes which take place in the cell. Characteristics of physical activity depend on the volume and rate of energy release necessary for physical activity and differ significantly in various forms and shapes of activity. The volume of the energy capacity and the level of its exploitation are significantly different among individuals. This is of particular importance for achieving top sports results. Energy capacity can be accurately measured in many ways.

The assessment of the anaerobic capacity can be conducted in several ways. The most common are the motor tests [1–3], determination of the maximum oxygen debt [4], and maximum oxygen deficit [5] and muscle biopsy [6]. The most commonly used test today is the Wingate anaerobic test. The Wingate test (WAnT) is widely used test for the comparison of anaerobic capacity between different sexes [7,8], age groups [9] and athletes [10,11]. The validity of the WAnT for measuring anaerobic capacity was proved many times in the past by correlating peak power and mean power on fields, in laboratories and also by histological analyses [3,12,13]. There is also a significant positive correlation between the Wingate test and other laboratory tests that measure the anaerobic capacity (oxygen debt and deficit) [14]. The assessment of anaerobic capacity by the Wingate test provides valuable information for determining the

current state of physical fitness of the subject as well as for monitoring progress during training.

A cycle ergometer, as a tool for conducting WAnT, provides valuable information for measuring anaerobic capacity; however, there is still a question whether it depicts the real situation in various sport disciplines. For this reason, there is a need to assess anaerobic capacity on the principle of the Wingate test, performed on other more sport – specific devices.

The aim of this study was to determine the difference between the Wingate test on a cycle ergometer and a modified Wingate test on a rowing ergometer in rowers.

Material and methods

Subjects

The study involved 20 male rowers from the rowing club Danubius, Novi Sad, who volunteered to participate in the study. All subjects were healthy, as confirmed by the medical examination, and able to participate in the planned study. The anthropometric parameters (age, body weight - BW and body height - BH) were measured and data on the length of the sports experience were collected.

Experimental procedure

Cycling ergometer

WAnT is 30 seconds „all-out” test on a cycling ergometer. The maximum load is achieved by tur-

Abbreviations

WAnT	– Wingate test
WAnTv	– Wingate test on a rowing ergometer
PP	– Peak Power
MP	– Mean Power

ning the wheel with integrated paddles against the resistance of air flow. The test was conducted on a cycle ergometer under identical experimental and microclimatic conditions.

The load was recorded directly through the module of the computer, set to measure the number of revolutions of the flywheel of the cycle ergometer. The software support provided storing and analysis of data. This method enabled the direct monitoring of testing the parameters of anaerobic capacity, maximum power (Peak Power, Peak Power/weight), medium power (Mean Power Mean Power/weight) and fatigue index [15]. The subjects were familiar with the way of performing the test. Prior to the test all subjects performed warm up procedure lasting 10 minutes. The aim of warm up was to achieve adaptation of physiological parameters to the higher level, which provided the maximum result of the test. The test started on the audio signal from the computer, after which the subjects pedaled at the maximum speed for 30s.

Rowing ergometer

The modified Wingate rowing ergometer test (WAnTr) was performed on the Concept II rowing machine (Vermont, USA). The faster the subjects got the wheel spinning, the more resistance was generated. The WAnTr test was performed for 30 seconds and the results were processed in the software system of the device. The average power of contraction was measured by finding the mean value of individual contractions in each interval of 5 seconds. Six values were obtained within the interval of 30 seconds.

The subjects were familiar with the way of performing the test and before the main test they had done a trial testing on the rowing ergometer. The trial test lasted for 10 minutes and, as in the previous test on the cycle ergometer, its goal was to warm up the subjects and make the subjects familiar with the test procedure.

The test started on the voice sign, after which the subjects performed their first contraction. After the first contraction the subjects were „rowing” for 30 seconds with the maximal strength. The movements on the rowing ergometer are the most similar to those performed in a rowing boat by rowers during a race.

Tabela 1. Osnovne karakteristike grupe veslača (n=20)**Table 1.** Basic characteristics of rowers (n=20)

Veslači Rowers	Srednja vrednost Mean value	Standardna devijacija Standard deviation	Koeficijent varijacije Coefficient of variation
TV Height (cm)	181.75	5.08	2.8
TM Weight (kg)	71	7.44	10.48
Starost/Age	15.25	0.72	4.64

Results

Table 1 shows the group analysis of the basic characteristics of rowers. The results indicate the homogeneity of the measured parameters.

The testing of anaerobic capacity of rowers was carried out on the cycle ergometer and the rowing ergometer. The test results are shown in **Tables 2 and 3**.

Tabela 2. Parametri klasičnog testa Wingate na bicikl ergometru
Table 2. Parameters of the classic Wingate test on a cycling ergometer

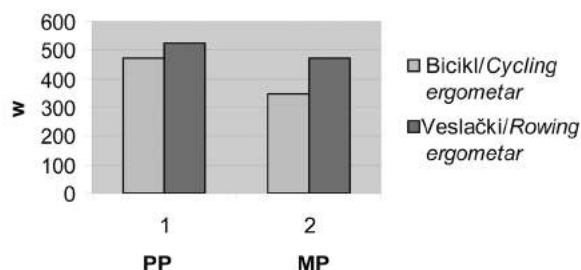
Bicikl ergometar Cycling ergometer	Srednja vrednost Mean value	Standardna devijacija Standard deviation	Koeficijent varijacije Coefficient of variation
Peak Power (W)	475	75.1	16
Peak power/Body weight	6.69	0.86	13
Prirast (W/s)/Explosive power	67.5	14.2	21
Prirast/telesna masa Explosive power/Body weight	0.95	0.19	20
Mean Power/Srednja snaga (W)	344.4	51.1	15
Mean Power/Body weight	4.85	0.72	14.85

Tabela 3. Parametri modifikovanog testa Wingate na veslačkom ergometru**Table 3.** Parameters of modified Wingate test on rowing ergometer

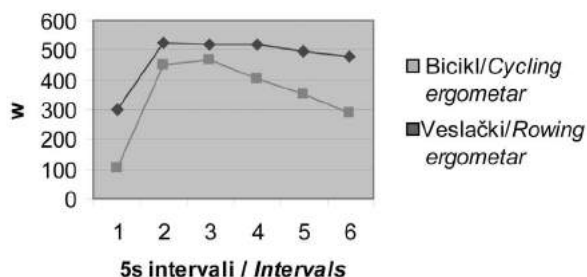
Veslački ergometar Rowing ergometer	Srednja vrednost Mean value	Standardna devijacija Standard deviation	Koeficijent varijacije Coefficient of variation
Peak Power (W)	522.4	81	15.5
Peak power/Body weight (W/kg)	7.36	0.96	13
Mean Power (W)	473.7	67.2	14.2
Mean Power/Body weight (W/kg)	6.67	0.79	11.85

The comparison of parameters of anaerobic capacity on the cycle ergometer and rowing ergometer is shown in **Graph 1**, according to which the rowers achieved significantly better results on the rowing ergometer. Statistically significant differences in favor of the rowing ergometer were obtained in parameters of maximum power (peak power - PP) and mean power (mean power - MP). The parameter PP on the cycle ergometer was 475 ± 75.1 W, while on the rowing ergometer it was 522.4 ± 81 W ($P < 0.05$). The parameter MP was also significantly higher on the rowing ergometer (344.4 W 473.7 ± 51.1 to ± 67.2 W, $p < 0.05$). Dynamics of the load shows that the subjects reached the maximum value at the same time interval on both ergometers (2.75 of 5sec interval on the cycle ergometer and 2.8 of 5sec interval on the rowing ergometer, $p > 0.05$). However, a higher drop in power during the test was recorded on the cycle ergometer, as shown in **Graph 2**.

By correlating the parameters of anaerobic capacity on the rowing and cycle ergometer a statistically significant positive correlation was found for the parameters of maximum power ($r = 0.63$, $p < 0.05$) and mean power ($r = 0.65$, $p < 0.05$).



Graph 1. Values of PP and MP on a cycling and rowing ergometer
Grafikon 1. Vrednosti PP i MP na bicikl i veslačkom ergometru



Graph 2. Dynamics of load on a rowing and cycling ergometer
Grafikon 2. Dinamika opterećenja na veslačkom i bicikl ergometru

Discussion

The success of athletes in each sport depends on the technical, tactical, physiological and psychological characteristics of the athletes. A sports score is determined by their mutual interaction and quality of these interactions. The share of individual components varies in different sports. That is why every sport must be considered separately. Hence, it is necessary to analyze the impact of individual components in a particular sport before the monitoring of training process begins.

Physiological abilities, such as aerobic and anaerobic capacity can be measured by various tests. The important thing in choosing the test is the selection of a relevant test for the activity of the individual, such as riding a bike for the cyclist or intermittent running test for the basketball players. It should also be known that laboratory tests provide general information about the physical fitness level of athletes, but rarely provide accurate data on the success of athletes on the sports field. To achieve a more accurate measurement of a performance it is better to use some of the field tests.

There are several tests that have been specifically designed to measure anaerobic capacity of rowers [16]. However, the unilateral movements of the lower or upper extremities do not correspond well with the coordinated bilateral movements of the upper and lower extremities in rowing. The fact that anaerobic capacity

is very important for rowers [17] highlights even more the need to use sport-specific ergometric tests to assess anaerobic capacity in rowers.

The technique itself plays a great role in every sport competition as well as in testing with the rowing ergometer. The technique is in fact a dynamic stereotype. In this study we used the rowing ergometer along with the classic cycle ergometer to find out whether there is a correlation between these tests and to determine the impact of training process for specific muscles on the results of tests in rowers.

Dynamic stereotype is a complex mechanical action that takes place in the precisely defined sequence and timing and it is learned during life. The proper synchronization and execution of the movements of all extremities increase mechanical efficiency and enable better results. Uncoordinated movements lead to dissipation of energy. Therefore, a good training process is very important, especially in early childhood when people start with physical activity in different sports, since the dynamic stereotype is established at that early time.

A great influence on the test result of the well-established dynamic stereotype is also shown by this study in rowers. Rowers have increased not only the muscle strength during many years of training, but also the mechanical efficiency when using their muscles for the movements specific for their sport. Therefore, the results on the rowing ergometer are significantly better than the results of tests on the cycle ergometer.

Our results on the rowing ergometer match with those obtained by Mandić and associates in their research [18] where the value of PP in rowers on the Concept II rowing ergometer was 590.1 ± 60.7 W. Also, the results achieved on a cycle ergometer match the results of other authors [19,20] and belong to the group of good test results published by Inbar et al. [21].

A significant positive correlation was obtained by comparing the parameters of anaerobic capacity between the two ergometers. This increases the utility value of the rowing ergometer as a sport-specific ergometer in testing the rowers.

Conclusion

There is a significant correlation between the conventional Wingate test on the cycle ergometer and a modified Wingate test on the rowing ergometer. Rowers achieve better results of anaerobic capacity parameters on the rowing ergometer than on the cycle ergometer due to increased mechanical efficiency during their use of specific muscles in rowing motions. The rowing ergometer is recommended to be used as a sport-specific ergometer for testing rowers as it provides more accurate results.

Literatura

- Margaria R, Adhemo P, Rovelli E. Measurement of muscular power (anaerobic) in man. *J Appl Physiol* 1966;21:1662-4.
- Fox E, Bartels R, Klinzing J, Ragg K. Metabolic responses to interval training programs of high and low power output. *Med Sci Sports Exerc* 1977;9:191-6.

- Bar-Or O, Dotan R, Inbar O. A 30 seconds all out ergometric test: Its reliability and validity for anaerobic capacity. *Isr J Med Sci* 1977;113:226.
- Knuttgen HB. Oxygen debt after submaximal physical exercise. *J Appl Physiol* 1970;29(5):651-7.

5. Medbo JI, Mohn AC, Tabata I, Bahr R, Vaage O, Sejersted OM. Anaerobic capacity determined by maximal accumulated O₂ deficit. *J Appl Physiol* 1988;64(1):50-60.
6. Kaczowski W, Montgomery DL, Taylor AW, Klissouras V. The relationship between muscle fiber composition and maximal anaerobic power and capacity. *J Sports Med Phys Fit* 1982;22:407-13.
7. Hill DW, Smith JC. Gender difference in anaerobic capacity: role of aerobic contribution. *Br J Sports Med* 1993;27:45-8.
8. Weber CL, Chia M, Inbar O. Gender differences in anaerobic power of the arms and legs: a scaling issue. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38:129-37.
9. Inbar O, Bar-or O. Anaerobic characteristics in male children and adolescents. *Med Sci Sports Exerc* 1986;18:264-9.
10. Granier P, Mercier B, Mercier J, Anselme F, Prefaut C. Aerobic and anaerobic contribution to Wingate test performance in sprint and middle distance runners. *Eur J Appl Physiol* 1995;70:58-65.
11. Scott C, Roby F, Lohman T, Bunt J. The maximally accumulated oxygen deficit as an indicator of anaerobic capacity. *Med Sci Sports Exerc* 1991;23:618-24.
12. Watson RD, Sargeant TCR. Laboratory and on-ice test comparisons of anaerobic power of ice-hockey players. *Can J Appl Sports Sci* 1986;11:218-24.
13. Tamayo M, Sucec A, Philips W, Buon M, Laubach L, Frey M. The Wingate anaerobic test, peak blood lactate, and maximal oxygendebt in elite volleyball players: a validation study. *Med Sci Sports Exerc* 1984;16:S126.
14. Serresse O, Lortie G, Bouschard C, Boulay MR. Estimation of the contribution of the various energy systems during maximal work of short duration. *Int J Sports Med* 1988;9:456-60.
15. MacIntosh R, Rishaug P, Svedahl K. Assessment of peak power and short-term work capacity. *Eur J Appl Physiol* 2002.
16. Bell GJ, Petersen SR, Quinney HA, Wenger HA. The effect of velocity-specific strength training on peak torque and anaerobic rowing power. *J Sports Sci* 1989;7:205-14.
17. Secher NH. Physiological and biomechanical aspects of rowing. *Sports Med* 1993;15:24-42.
18. Mandic S, Quinney H.A, Bell G. J. Modification of the Wingate anaerobic power test for rowing: optimization of the resistance setting. *Int J Sports Med* 2004;25:409-14.
19. Beneke R, Hütler M, Leithäuser RM. Anaerobic performance and metabolism in boys and male adolescents. *Eur J Appl Physiol* 2007;101:671-7.
20. Popadić-Gaćeša J, Karaba-Jakovljević D, Barak O, Drapšin M. Primena modifikovanog Wingate anaerobnog testa za merenje maksimalne snage. *Med Pregl* 2009;62(5-6):207-11.
21. Inbar O, Bar-Or O, Skinner JS. The Wingate anaerobic test. Champaign, IL: Human Kinetics 1996.

Sažetak

Uvod

Wingate test je trideset-sekundni "all-out" test koji se koristi kod sportista svih sportskih specijalnosti za merenje anaerobnog kapaciteta tokom vožnje bicikl ergometra. Anaerobni kapacitet je odgovoran za kratke i intenzivne aktivnosti. Cilj rada je bio da se utvrdi razlika između Wingate testa na bicikl ergometru i simulacije Wingate testa na veslačkom ergometru kod veslača.

Materijal i metode

Ispitivano je 20 veslača kod kojih su mereni parametri anaerobne sposobnosti na bicikl ergometru i veslačkom ergometru, specifičnim za dati sport. Vršena je i korelacija između ova dva testa. Mereni su parametri maksimalne snage (Peak power) i srednje snage (Mean power).

Rezultati

Parametar maksimalne snage na bicikl ergometru je bio $475 \pm 75,1W$, dok je na veslačkom ergometru bio $522,4 \pm 81W$ ($p < 0,05$). Parametar

srednje snage se takođe značajno razlikuje ($344,4 \pm 51,1 W$ prema $473,7 \pm 67,2 W$, $p < 0,05$). Maksimalne vrednosti opterećenja su postignute u istom vremenskom periodu, ali su vrednosti zadržane na višem nivou na veslačkom u odnosu na bicikl ergometar. Korelacijom između dva ergometra dobijena je visoka statistička značajnost u parametrima maksimalne snage ($r = 0,63$, $p < 0,05$) i srednje snage ($r = 0,65$, $p < 0,05$).

Diskusija

Dobijeni rezultati pokazuju da su veslači postigli značajno bolje parametre anaerobne sposobnosti na veslačkom ergometru u odnosu na bicikl ergometar, najverovatnije usled povećanja mehaničke efikasnosti pri izvođenju pokreta.

Zaključak

Veslački ergometar se može preporučiti za testiranje veslača kao sport specifični ergometar jer daje preciznije rezultate.

Ključne reči: Anaerobni prag; Testiranje tokom vežbi; Ergometrija; Performanse sportista; Mišićna snaga + fiziologija; Fizička izdržljivost + fiziologija

Rad je primljen 29. X 2008.

Prihvaćen za štampu 20. XI 2008.

BIBLID.0025-8105.(2010).LXIII.9-10:620-623.

Medicinski fakultet Kragujevac¹
Klinički centar Kragujevac²

Originalni naučni rad
Original study
UDK 612.616.2:577
UDK 616.697
DOI: 10.2298/MPNS1010624Z

ACTIVITY OF SUPEROXIDE DISMUTASE AND CATALASE AND CONTENT OF MALONDIALDEHYDE IN SEMINAL PLASMA OF INFERTILE PATIENTS

AKTIVNOST SUPEROKSID DIZMUTAZE I KATALAZE I SADRŽAJ MALONDIALDEHIDA U SEMINALNOJ PLAZMI INFERTILNIH PACIJENATA

Ivanka ZELEN¹, Marina MITROVIĆ¹, Aleksandra JURJIŠIĆ-ŠKEVIN² i Slobodan ARSENIJEVIĆ^{1,2}

Summary – The reactive oxygen species, the highly reactive metabolites of oxygen, play a crucial role in both the normal function and the metabolism of sperm cells. Oxygen radicals achieve their physiological effects in the cells only if there is a proper balance between their production and degradation. In case of radicals' production exceeding the antioxidant capacity of the semen, there is an oxidative damage of the membrane lipids and proteins as well as the DNA damage followed by the fragmentation and decondensation of DNA. The ejaculates were obtained from seventy-seven infertile and fertile healthy individuals. The semen samples were collected and classified according to the WHO criteria. The activities of superoxide dismutase and catalase as well as the concentration of malondialdehyde were measured spectrophotometrically. The fertile, healthy donors showed the significantly higher activities of both superoxide dismutase and catalase, as well as the lower concentration of malondialdehyde compared to the infertile donors. The activities of superoxide dismutase and catalase, as well as the HOS test, correlated positively with the sperm cell number, but negatively with the concentration of malondialdehyde. The activity of superoxide dismutase and the concentration of malondialdehyde were highest in the group of patients with the lowest success of the HOS test. The assessment of the antioxidant enzymes and malondialdehyde in addition to the semen analysis and the HOS test may be greatly useful in diagnosing infertility in men having oxidative stress in their etiology.

Key words: *Superoxide Dismutase; Catalase; Oxidative Stress; Infertility; Malondialdehyde; Spermatozoa + metabolism; Male; Semen Analysis + methods; Sperm Count; Membrane Lipids; Lipid Peroxidation*

Introduction

The reactive oxygen species (ROS), the highly reactive metabolites of oxygen, play a crucial role in both the normal function and the metabolism of sperm cells. ROS exert their physiological effects as the signaling molecules in the cells depending on their nature and concentration in the processes of hyperactivation, capacitation and sperm acrozoal reactions [1]. Moreover, they play a key role in the sperm-egg attachment [2,3]. However, the physiological roles of radicals in the cells are achieved only if there is a balance between the production and degradation of ROS [4]. When the overproduction of free radicals exceeds the antioxidant capacity of both the sperm and the seminal plasma, this subsequently leads to the oxidative damage of membrane lipids and proteins [5], as well as to the DNA damage followed by the fragmentation and decondensation [6,7]. Various studies have shown that these molecules are capable of inducing the peroxidative cell damage, particularly of the lipid membranes, due to their high reactivity [8]. The sperm cells, owing to their specific structure, appear to be very sensitive to the oxidative insult. The sperm plasma membrane is very rich in polyunsaturated fatty acids which undergo the peroxidation easily. Antioxidative enzymes and other antioxidants are concentrated at the central parts of the sperm, so a great deal of sperm membrane remains unprotected. In the situation when ROS are produced profusely in the semen,

whether they originate from the defective sperm or white blood cells, oxygen free radicals play an important role in determining the etiology of a poor sperm function due to the peroxidative damage of lipid membranes [9,10] and this makes them a possible cause of male infertility. However, both the sperm and the seminal plasma possess the enzymatic as well as non-enzymatic antioxidative defense mechanisms. The capacity of these systems should be investigated since the cause of a poor sperm function may not only be due to the increased production of the oxygen free radicals, but also to a reduced activity of antioxidants in the seminal plasma.

Materials and methods

The investigation included 77 patients between aged from 24 to 54 years, who asked for a consultation with a gynecologist at the Clinic for Gynecology and Obstetrics, Clinical Center in Kragujevac regarding their marital infertility. The first information about the fertile abilities of men are provided by the spermogram test. In order to obtain a sperm sample for analysis a period of sexual abstinence of at least 48 hours, but no longer than seven days is necessary before sampling. The basic parameters of spermogram - number, motility, vitality and sperm morphology were determined according to the WHO procedures [11]. Based on these parameters, the subjects were divided into four groups: normozoosper-

Abbreviations:

- ROS – reactive oxygen species
 HOS – hypoosmotic swelling test
 WHO – World Health Organization

mic group - 18 men, oligozoospermic group (sperm count less than $20 \times 10^9/L$) - 23 men, astenozoospermic group (less than 50% of progressively moving sperm cells) - 20 men and teratozoospermic group (less than 30% of sperm with normal morphology) - 16 men. The control group consisted of nineteen fertile men who made a woman conceive in the previous year according to the standards of WHO, and who were of similar ages as the group of the infertile patients. The azoospermic patients (with no sperm in the ejaculates) and the patients with the urological infection (with leukocytospermia more than $1 \times 10^9/L$) were excluded from the study. The physical integrity of the sperm membrane was examined by the hypo-osmotic swelling test – HOS test. The HOS test is based on the semi-permeability of intact cell membrane that allows sperm swelling in hypo-osmotic conditions. The sperm exposure to hypo-osmotic conditions makes water get into the cell, with resulting swelling of the cytoplasmic space and twisting of the sperm tail [12,13]. After the sperm incubation for 30 minutes in the hypo-osmotic conditions at 37 °C, the number of sperm cells with a twisting tail was examined microscopically. The light microscope with the magnification of 400 x was used to count 100 sperm cells in one or more microscopic fields. The sperm cells with functional membrane twist their tails, while those whose membrane integrity is compromised do not show the phenomenon of swelling, specifically do not twist their tails. For the greater accuracy, at least two samples were counted and the result was expressed as the mean counts. The reference values for the HOS test were > 60%. Based on the results of HOS test, the groups were categorized as following: the control group was the group of subjects with more than 65% of the sperm cells with the functional membranes (with the twisted sperm tail) (15 patients); the experimental group with the lower HOS test score: 45-65% of sperm cells with the twisted sperm tail (25 patients); the experimental group with the HOS test performance of 26-44% (25 patients) and the experimental group of the HOS test performance of <25% (12 patients).

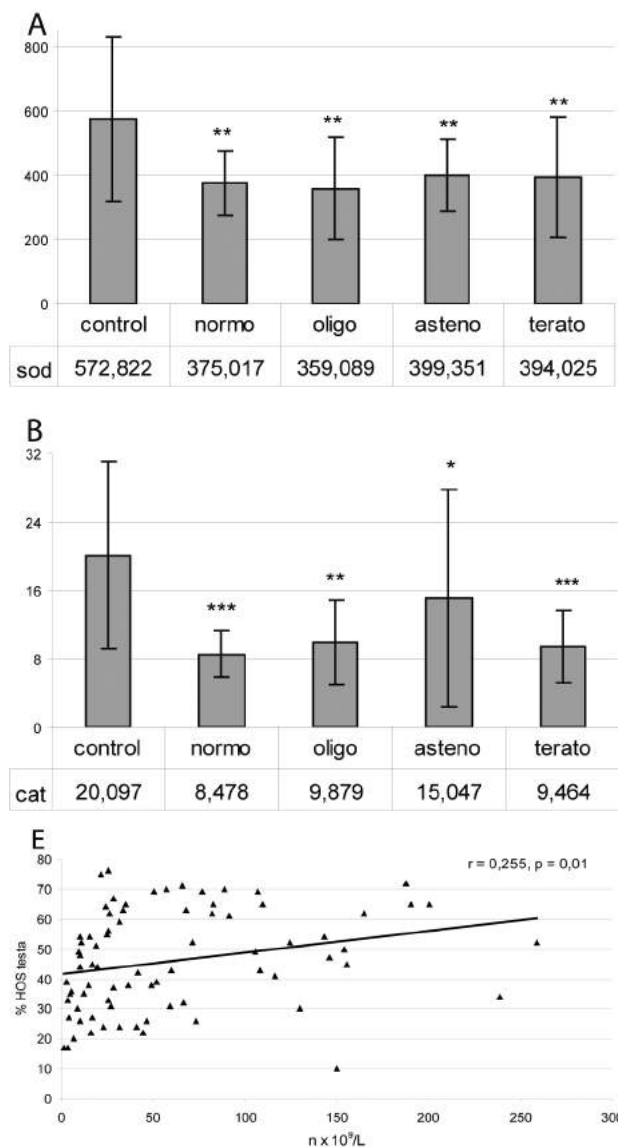
In order to investigate the antioxidative capacity of seminal plasma, the activities of superoxide dismutase and catalase were determined, while the concentration of malondialdehyde, the marker of the lipid peroxidation, was measured as an indirect indicator of the activity of free radicals in the seminal plasma. The activity of superoxide dismutase (E.C. 1.15.1.1) in the seminal plasma was determined spectrophotometrically by the commercial RAN-DOX kit [14]. The method of Goth [15] was used for the spectrophotometrical determination of catalase activity (E.C. 1.11.1.6) in the seminal plasma. The method of Stocks and Dormandy [16] was applied to

determine the concentration of malondialdehyde spectrophotometrically.

The results were expressed as the mean \pm standard deviation. The statistical processing of results was performed using a commercial software package SPSS (version 11.0, SPSS Inc., Chicago, IL). The following tests were used for statistical processing: the analysis of variance (ANOVA), the correlation analysis and the Kruskal-Wallis test. The statistical significance was assessed at a value $P < 0.05$.

Results

The measured activity of superoxide dismutase was significantly lower in all groups of infertile patients compared to the control group, $p < 0.01$ (**Graph 1A**). The lowest measured value of superoxide dismutase was in the group of oligospermic patients. In addition, there was a positive correlation between the activity of superoxide dismutase and the number of sperm cells ($r = 0.389$, $p = 0.0005$). By monitoring the activity of superoxide dismutase in the groups formed according to the outcome of the HOS test, the results demonstrated an increase in the enzyme activity with the decreased success of the HOS test. Thus, the highest measured activity of superoxide dismutase was recorded in the group with the lowest success of HOS tests, less than 25%, $p < 0.05$ (**Graph 2A**). Furthermore, the determination of catalase activity in the seminal plasma of the infertile patients showed the highest activity of the measured catalase in the group of astenozoospermic patients ($p < 0.05$) and the lowest enzyme activity in the group of normozoospermic men ($p < 0.001$) compared to the fertile controls (**Graph 1B**). In addition, a positive correlation was observed by comparing the values of sperm cell number and the catalase activity ($r = 0.268$, $p = 0.02$). The results also demonstrated no significant differences in the activities of catalase in the seminal plasma of the groups formed according to the success of the HOS test (the values of the catalase activity (kU/L) in the HOS groups were: >65% - 14,134; 45-65% - 11,093; 26-44% - 11,876; <25% - 11,203, $p > 0.005$). The increased values of malondialdehyde, a specific marker of lipid peroxidation were found in all groups of patients with a disorder of spermogram parameters. The highest concentration of malondialdehyde was measured in the group of oligozoospermic patients ($p < 0.01$), while these values were slightly lower in the group of astenozoospermic patients ($p < 0.01$) and in the group of teratozoospermic patients, $p < 0.05$ (**Graph 1C**). Moreover, the results demonstrated a negative correlation ($r = -0.294$, $p = 0.04$) between the values of the sperm number and the concentration of the plasma malondialdehyde in the seminal plasma of infertile patients. In addition, the concentration of malondialdehyde increased with the decrease in the success of the HOS test (**Graph 2B**); the highest concentration value of the malondialdehyde was measured in the group with the lowest success of the HOS test, less than 25% ($p < 0.001$). Furthermore, the sub-



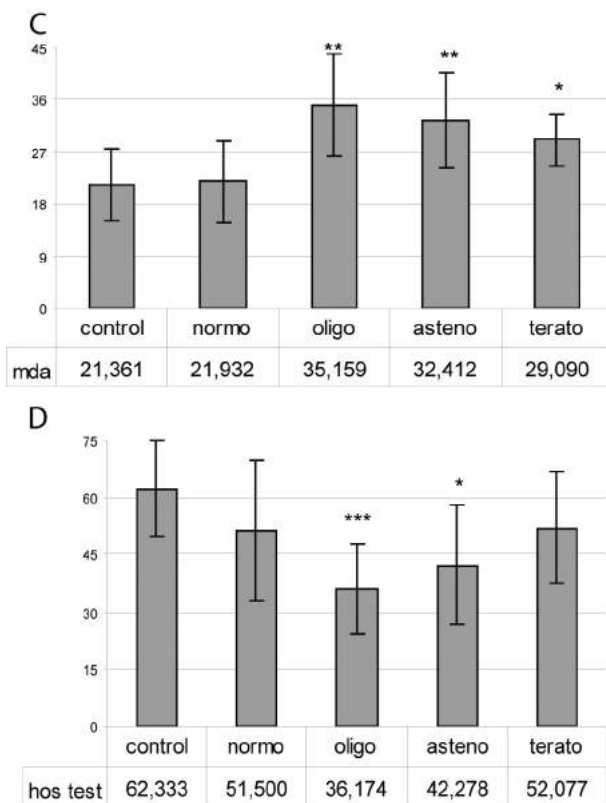
Graph 1. Values of determined parameters in seminal plasma (distribution of patients according to the results of semen analysis) A – activity of superoxide dismutase (sod) [U/mL]; B – activity of catalase (cat) [kU/L]; C – concentration of malondialdehyde (mda) [nmol/mL]; D – score of HOS test (hos test); E – correlation between the sperm cell number and HOS test score ($r = 0.255$, $p = 0.01$)

Legend: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

Grafikon 1. Vrednosti određivanih parametara u seminalnoj plazmi (raspodela pacijenata prema rezultatima spermograma) A – aktivnost superoksid dismutaze (sod) [U/mL]; B – aktivnost katalaze (cat) [kU/L]; C – koncentracija malondialdehida (mda) [nmol/mL]; D – uspešnost HOS testa (hos test) (%); E – korelacija broja spermatozoida u uzorku i uspešnosti HOS testa ($r = 0,255$, $p = 0,01$)

Legenda: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

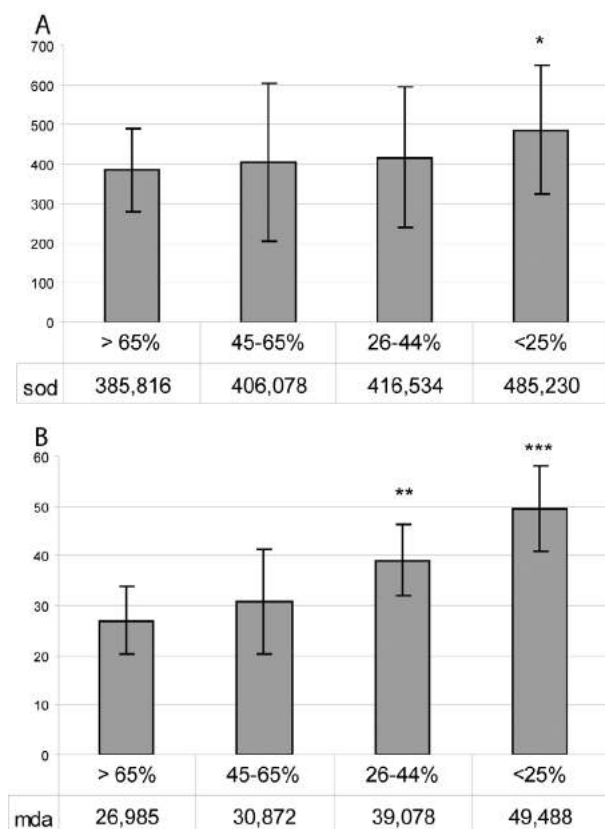
jects from the normozoospermic and control group demonstrated the highest percentage of the success of the HOS test, whereas the group of oligozoospermic



patients showed the lowest level of performance of the HOS test, $p < 0.001$ (**Graph 1D**). Finally, there was a positive correlation between the number of sperm cells and performance of the HOS test ($r = 0.255$, $p = 0.01$) (**Graph 1E**).

Discussion

During the process of fertilization, the fusion of the membrane of sperm cells and oocytes should occur. To make the fertilization occur, it is necessary to have the sperm membrane integrity preserved both physically and biochemically, and this process can be checked by the HOS test, i.e. by exposing the cell to the hypo-osmotic conditions when water gets into the interior of the sperm cell leading to the increase in its volume resulting in the plasma membrane swelling and twisting of the tail of the sperm [17,18]. Those sperm cells whose membrane integrity is compromised do not show the phenomena of the swelling. However, the optimal physical integrity of the membrane does not exclude the possibility of a disturbed otherwise normal biochemical composition of the membrane. The sperm cell membrane is very rich in polyunsaturated fatty acids and, by being very fluid, it provides the favorable condition for the fertilization; however, due to this fact it is also highly vulnerable for the effect of free radicals and lipid peroxidation. It has been recently emphasized that one of the possible causes of the male infertility is the presence of oxidative stress, i.e. the imbalance between the production and detoxification of free radicals in



Graph 2. Values of determined parameters in seminal plasma (distribution of patients according to the score of HOS test)

A – activity of superoxide dismutase (sod) [U/mL]; B – concentration of malondialdehyde (mda) [nmol/mL]

Legend: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

Grafikon 2. Vrednosti određivanih parametara u seminalnoj plazmi (raspodela pacijenata prema rezultatima uspešnosti HOS testa)

A – aktivnost superoksid dizmutaze (sod) [U/mL]; B – koncentracija malondialdehida (mda) [nmol/mL]

Legenda: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

the seminal plasma [19]. Oxygen free radicals originate mainly from different semen components, including both immobile or morphologically abnormal sperm cells, leukocytes and morphologically normal, but functionally impaired sperm cells [20]. It has been shown that oxygen radicals might lead to the defective sperm cell functioning through the process of lipid peroxidation [21,22].

The activity of superoxide dismutase in the seminal plasma was significantly lower in all examined groups of infertile patients compared to the fertile controls, which is in accordance with the results of other researchers [23,24]. The lowest activity of superoxide dismutase was observed in the group of oligozoospermic patients and it was confirmed by the correlation between the number of sperm cells and the total enzyme activity. In addition, the decreased activity of superoxide dismutase in the seminal plasma resulted in a reduced ability of this enzyme to convert superoxide radical to hydrogen per-

oxide. The increased concentration of superoxide anion radicals could damage the vital macromolecules. However, the spontaneous dismutation of superoxide anion radical into hydrogen peroxide induces the lipid peroxidation and impairs sperm membrane integrity, leading to the complete inhibition of motility and energy metabolism of sperm cells [25]. Since the activity of glutathione peroxidase in the seminal plasma is low, catalase plays the most important role in detoxification of hydrogen peroxide in the seminal plasma. The literature data indicate that catalase provides the most effective antioxidative protection against the effects of free radicals when the sperm cells are incubated in the systems producing oxygen radicals profusely [26, 20,33]. By examining the catalase activity in the seminal plasma and in sperm cells it was demonstrated that the activity of catalase was significantly higher in those samples in which the sperm cells and other cellular elements of the ejaculate produced reactive oxygen radicals [27]. Our results showed that the catalase activity was significantly lower in all infertile patients compared to the fertile controls. The most pronounced decrease of the catalase activity was observed in the group of normozoospermic subjects. Polish researchers [24] have also shown that the catalase activity decreased in the seminal plasma of infertile patients. In this study, the activity of catalase was lower in the seminal plasma of oligozoospermic patients compared to the fertile controls, and it was confirmed by the statistically significant correlation between the number of sperm cells and enzyme activity.

The consequences of reduced activities of antioxidative enzymes are intensified effects of free radicals and increased oxidative damage to the important macromolecules [28]. There are numerous literature data indicating the lipid peroxidation as the main mechanism of the oxidative damage to the sperm cells, and the cause of their defective function in infertile men [29-35]. The results of our study showed that the concentration of malondialdehyde, a specific marker of lipid peroxidation, was significantly higher in the seminal plasma of the oligo-, asteno-, and teratozoospermic patients compared to the fertile controls and normozoospermic men. The highest concentration of malondialdehyde was recorded in the seminal plasma of the oligozoospermic group suggesting that the activity of oxygen radicals in these samples was the most damaging. This finding confirms the important correlation between the number of sperm cells in the ejaculate and the concentration of malondialdehyde in the seminal plasma. In addition, our results demonstrated the significant increase in the content of lipid peroxide in the seminal plasma as well as in the sperm cells [35]. Moreover, our study, as well as the previous one [35], showed the highest concentration of malondialdehyde in the oligozoospermic patients.

On the other hand, when measuring the activity of superoxide dismutase in the groups formed according to the success of the HOS test, there was an increase in the enzyme activity with the decreased

success of the HOS test. The highest activity of superoxide dismutase was recorded in the group with the lowest success of the HOS test. This finding can be explained by the possible increased antioxidative effect of superoxide dismutase in response to the damaging effects of free radicals. There was no significant difference in the activity of catalase among the tested groups, which is in accordance with the results of Indian researchers [36]. The reduction of the HOS test performance reflects the impaired integrity of the sperm membrane, as well as the increased lipid peroxidation, including the increased content of malondialdehyde in the seminal plasma, as demonstrated by other researchers [36, 37]. It appears that the increased effect of superoxide dismutase in our samples was not enough to overcome the devastating effects of radicals subsequently leading to the increased lipid peroxidation. Our research has shown that the measuring of activity of superoxide dismutase might give highly informative data on the antioxidative defense mechanism. Moreover, the concentration of malondialdehyde was increased in all

groups showing some disorders of the spermogram; there was also an increase in the concentration of malondialdehyde in all groups formed according to the performance of the HOS test. These findings suggest that the process of lipid peroxidation is the main mechanism of damaging the sperm cells and disturbing their functions. The HOS test, as an additional parameter performed while making the spermogram, correlates well with the degree of lipid peroxidation and therefore it is justifiable to introduce it into the routine diagnostics of male fertility.

Conclusion

According to our results, it could be concluded that the determination of antioxidative parameters and concentration of malondialdehyde, in addition to the routine parameters of spermogram and the HOS test, may help in establishing the clinical diagnosis of infertility in men with the underlying oxidative stress.

Literatura

1. de Lamirande E, Gagnon C. Impact of reactive oxygen species on spermatozoa: a balancing act between beneficial and detrimental effects. *Hum Reprod* 1995;10(Suppl 1):15-21.
2. Aitken RJ, Clarkson JS, Fishel S. Generation of reactive oxygen species, lipid peroxidation, and human sperm function. *Biol Reprod* 1989;41:183-97.
3. Aitken RJ, Fisher H. Reactive oxygen species generation and human spermatozoa: the balance of benefit and risk. *Bioessays* 1994;16:259-67.
4. Aitken RJ. Free radicals, lipid peroxidation and sperm function. *Reprod Fertil Dev* 1995;7(4):659-68.
5. Sikka SC, Rajasekaran M, Hellstrom WJ. Role of oxidative stress and antioxidants in male infertility. *J Androl* 1995;16(6):464-81.
6. Barroso G, Morshedi M, Oehninger S. Analysis of DNA fragmentation, plasma membrane translocation of phosphatidylserine and oxidative stress in human spermatozoa. *Hum Reprod* 2000;15(6):1338-44.
7. Shen H, Ong C. Detection of oxidative DNA damage in human sperm and its association with sperm function and male infertility. *Free Radic Biol Med* 2001;28(4):529-36.
8. Conte G, Milardi D, De-Marinis L, Mancini A. Reactive oxygen species in male infertility: review of literature and personal observations. *Panminevra Med* 1999;41(1):45-53.
9. Wang A, Fanning L, Anderson DJ, Loughlin KR. Generation of reactive oxygen species by leukocytes and sperm following exposure to urogenital tract infection. *Arch Androl* 1997;39(1):11-7.
10. Alleva R, Scararmucci A, Mantero F, Bompadre S, Leoni L, Littarru GP. The protective role of ubiquinol-10 against formation of lipid hydroperoxides in human seminal fluid. *Mol Aspect Med* 1997;18(Suppl):S 221-S 228.
11. World Health Organization: WHO laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus infections. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1997.
12. Drevious L, Eriksson H. Osmotic swelling of mammalian spermatozoa. *Exp Cell Res*. 1966;42:136-56.
13. Casper RF, Meriano JS, Jarvi KA, Cowan L, Lucato ML. The hypo-osmotic swelling test for selection of viable sperm for intracytoplasmic sperm injection in men with complete asthenozoospermia. *Fertil Steril* 1996;65:972-6.
14. Williams JA, Wiener G, Anderson PH, McMurray CH. Variation in the activities of glutathione peroxidase and superoxide dismutase and in the concentration of copper in the blood. *Res Vet Sci* 1983;34:253-6.
15. Goth L. A simple method for determination of serum catalase activity and revision of reference range. *Clin Chim Acta* 1991;196:143-52.
16. Stocks J, Dormandy TL. The autoxydation of human red cell lipids induced by hydrogen peroxide. *Br J Haematol* 1971;20:95.
17. Schrader SM, Platek SF, Zaneveld LJD, Perez-Pelaez M, Jeyendran RS. Sperm viability: a comparison of analytical methods. *Andrologia* 1986;8:530-8.
18. Jeyendran RS, Van der Ven HH, Zaneveld LJD. The hypo-osmotic swelling test: an update. *Arch Androl* 1992;19:105-16.
19. Sundararajan V, Gurdeep S, Narmada PG, Rajeev K, Munusamy D, Rima D. Correlation of sperm morphology and oxidative stress in infertile men. *Iranian J Reprod Med* 2009;7(1):29-34.
20. Plante M, de Lamirande E, Gagnon C. Reactive oxygen species released by activated neutrophils, but not by deficient spermatozoa, are sufficient to affect normal sperm motility. *Fertil Steril* 1994;62:387-93.
21. Sharma RK, Agarwal A. Role of reactive oxygen species in male infertility. *Urology* 1996;48(Suppl 6):835-50.
22. Agarwal A, Prabakaran S, Allamaneni S. What an andrologist/urologist should know about free radicals and why. *Urology* 2006;67:2-8.
23. Alkan I, Simsek F, Haklar G, Kervancioglu E, Ozveri H, Yalcin S, et al. Reactive oxygen species production by the spermatozoa of patients with idiopathic infertility: relationship to seminal plasma antioxidants. *J Urol* 1997;157(1):140-3.
24. Sanocka D, Miesel R, Jedrzejczak P, Kurpisz MK. Oxidative stress and male infertility. *J Androl* 1996;17:449-54.

25. Armstrong JS, Rajasekaran M, Chamulitrat W, Gatti P, Hellstrom WJ, Sikka SC. Characterization of reactive oxygen species induced effects on human spermatozoa movement and energy metabolism. *Free Radic Biol Med* 1999;26(7-8):869-80.
26. Gagnon C. Reactive oxygen species in human spermatozoa. *Ann N Y Acad Sci* 1991;637:436-44.
27. Zini A, de Lamirande E, Gagnon C. Reactive oxygen species in semen of infertile patients: levels of superoxide dismutase and catalase-like activities in seminal plasma and spermatozoa. *Int J Androl* 1993;16(3):183-8.
28. Tepić S, Živković M, Terzić N, Krivokuća R, Lješević B, Jakovljević V. Uticaj hiperbarične oksigenacije na oksidacioni stres kod pacijenata sa dijabetesom melitusom tip II. *Med Pregl* 2009;62(5-6):225-8.
29. Jones R, Mann T, and Sherins R. Peroxidative breakdown of phospholipids in human spermatozoa, spermicidal property of fatty acid peroxydes and protective action of seminal plasma. *Fertil Steril* 1979;31:531-7.
30. Hargraeve T, Ross A, Richardson D, Best F, Aitken RJ. Analysis of human sperm function following exposure to ionophore A23187. Comparison of normospermic and oligozoospermic men. *J Androl* 1984;5:321-9.
31. Selley ML, Lacey MJ, Bartlett MR, Copeland CM, Ardlie NG. Content of significant amounts of a cytotoxic end-product of lipid peroxidation in human semen. *J Reprod Fertil* 1991;92:291-8.
32. Agarwal A, Ikemoto I, Loughlin KR. Relationship of sperm parameters with levels of reactive oxygen species in semen specimens. *J Urol* 1994;152:107-10.
33. Harkiss D, Buckingham D. Relationship between iron-catalysed lipid peroxidation potential and human sperm function. *J Reprod Fertil* 1998;98:257-65.
34. Gomez E, Irvine DS, Aitken RJ. Evaluation of a spectrophotometric assay for the measurement of malondialdehyde and 4-hydroxyketenals in human spermatozoa: relationships with semen quality and sperm function. *Int J Androl* 1998;21(2):81-94.
35. Gavella M, Lipovac V. In vitro effect of zinc on oxidative changes in human semen. *Andrologia* 1998;30(6):317-23.
36. Dandekar SP, Nadkarni GD, Kulkarni VS, Puneekar S. Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in male infertility. *J Postgrad Med* 2002;48:186-90.
37. Agarwal A, Sharma RK, Nallella KP, Thomas AJ, Alvarez JG, Sikka SC. Reactive oxygen species as an independent marker of male factor infertility. *Fertil Steril* 2006;86:878-85.

Sažetak

Uvod

Reaktivni kiseonični radikali, visokoreaktivni metaboliti kiseonika, imaju važnu ulogu u normalnom funkcionisanju i metabolizmu spermatozoa. Svoj fiziološki efekat ostvaruju u zavisnosti od svoje prirode i koncentracije, kao signalni molekuli u procesima hiperaktivacije i akrozomske reakcije spermatozoa i takođe, bitnu ulogu imaju i u pričvršćivanju spermatozoa za jajnu ćeliju. Fiziološke efekte radikali ostvaruju samo dok postoji ravnoteža između produkcije i degradacije, kada produkcija radikala nadmaši antioksidativne kapacitete spermatozoa i seminalne plazme dolazi do oksidativnog oštećenja membranskih lipida i proteina, kao i do oštećenja DNK praćenog fragmentacijom i dekonenzacijom. Cilj rada je bio da se ispita da li postoji oksidativni stres i kakav je antioksidativni kapacitet seminalne plazme kod infertilnih pacijenata.

Materijal i metode

Određivanje osnovnih parametara spermograma vršeno je po proceduri koju propisuje Svetska zdravstvena organizacija, a za sva ostala merenja korišćene su savremene spektrofotometrijske metode.

ključne reči: Oksidativni stres; Infertilitet; Superoksid dizmutaza; Katalaza, Malondijaldehid; HOS test

Rad je primljen 15. V 2008.

Prihvaćen za štampu 16. VI 2008.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:9-10:624-629.

Rezultati

Aktivnost antioksidativnih enzima, superoksid dizmutaze i katalaze znatno je snižena kod infertilnih pacijenata u odnosu na kontrolne vrednosti, dok je koncentracija malondijaldehida povišena. Postoji dobra korelacija između ispitivanih parametara i broja spermatozoa.

Diskusija

Zbog svoje građe izgleda da su spermatozoidi veoma osetljivi na oksidativni insult. Plazma membrana spermatozoa je jako bogata polinezasićenim masnim kiselinama koje lako podležu peroksidaciji. Kiseonični slobodni radikali uglavnom potiču iz različitih semenih komponenti, uključujući nepokretne i morfološki abnormalne spermatozoide, leukocite i morfološki normalne ali funkcionalno abnormalne spermatozoide.

Zaključak

Određivanje antioksidativnih parametara i malondijaldehida, pored parametara spermograma i hypoosmotic swelling testa, može da pomogne u postavljanju dijagnoze infertiliteta kod muškaraca u čijoj etiologiji učestvuje oksidativni stres.

Vojnomedicinska akademija, Beograd
 Klinika za endokrinologiju¹
 Institut za nuklearnu medicinu²
 Institut za medicinska istraživanja³
 Medicinski fakultet, Beograd
 Institut za medicinsku statistiku i informatiku⁴

Originalni naučni rad
Original study
 UDK 616.379-008.64:616.61]-085:575
 DOI: 10.2298/MPNS1010630D

UDRUŽENOST POLIMORFIZMA GENA ZA KOMPONENTE SISTEMA RENIN-ANGIOTENZIN SA INDIVIDUALNIM HEMODINAMIČKIM ODGOVOROM BUBREGA U TOKU HRONIČNE BLOKADE ANGIOTENZIN II RECEPTORA

INDIVIDUAL RENAL HEMODYNAMIC RESPONSE TO CHRONIC ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKADE AND THE INFLUENCE ON THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM GENE POLYMORPHISMS

Tamara DRAGOVIĆ¹, Boris AJDINOVIĆ², Vesna ILIĆ³, Zvonko MAGIĆ³,
 Zoran ANĐELKOVIĆ³ i Nikola KOCEV⁴

Sažetak – Cilj našeg istraživanja je bio da ispitamo u kolikoj je meri polimorfizam gena za različite komponente sistema renin-angiotenzin povezan sa razlikama u individualnom hemodinamičkom odgovoru bubrega na hroničnu terapiju losartanom kod bolesnika sa tipom 1 šećerne bolesti i albuminurijom. Pacijenti su lečeni losartanom u trajanju od 12 nedelja. U zavisnosti od postojanja A i C alela u okviru 1166 A/C polimorfizma gena za angiotenzin II tip1 receptor, kao i I i D alela u okviru polimorfizma gena za angiotenzin konvertujući enzim, ispitanici su podeljeni na genotipove (AA, AC i CC) i (II, ID i DD). U okviru 1166 A/C polimorfizma, terapija losartanom uslovlila je znatno smanjenje filtracione frakcije glomerula jedino u AC genotipu ($p < 0,05$). Znatno smanjenje vaskularne rezistencije bubrega ostvareno je u AA genotipu i u AC genotipu ($p < 0,01$). U okviru I/D polimorfizma nastupilo je znatno smanjenje filtracione frakcije glomerula ($p = 0,008$), kao i znatno smanjenje jačine glomerulske filtracije jedino kod nosilaca DD genotipa ($p < 0,05$). Znatno povećanje bubrežnog protoka plazme postignuto je jedino u ID genotipu ($p = 0,01$). Smanjenje ukupne vaskularne rezistencije bubrega bilo je nezavisno od polimorfizma gena za angiotenzin konvertujući enzim. Polimorfizmi gena za različite komponente sistema renin-angiotenzin jednim delom utiču na hemodinamiku bubrega u toku lečenja losartanom.

Ključne reči: Genetski polimorfizam; Sistem renin-angiotenzin; Angiotenzin II receptori; Hemodinamika; Dijabetesna nefropatija; Dijabetes melitus, tip 1; Losartan + terapija; Jačina glomerularne filtracije

Uvod

Osnovni patofiziološki mehanizam odgovoran za nastanak dijabetesne nefropatije jeste glomerulska hipertenzija [1]. Prema hemodinamičkoj teoriji, povišen intraglomerulski pritisak posledica je interakcije između preglomerulske kapilarne vazodilatacije i individualne postglomerulske rezistencije. Preglomerulska vazodilatacija nastupa vrlo rano u evoluciji šećerne bolesti, usled poremećenih autoregulatornih mehanizama provociranih hiperglikemijom [2]. Rezistencija odvodne glomerulske arteriole najvećim delom zavisi od stepena vazokonstrikcije izazvane delovanjem angiotenzina II (Ang II) na svoje specifične receptore. Šećerna bolest je stanje za koje je karakterističan porast aktivnosti parakrinog (tkivnog) renin-angiotenzin sistema (RAS), sa pratećim porastom lokalne produkcije Ang II. Delovanjem na tip 1 specifične receptore (AT1R), ovaj krajnji efektni hormon RAS izaziva hroničnu glomerulsku postkapilarnu vazokonstrikciju i glomerulsku hipertenziju [3].

Bubrežna produkcija angiotenzina II iz angiotenzina I zavisi od količine raspoloživog angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE) [4]. Aktivnost ove metaloproteinaze može biti modulirana farmakološkim sredstvima ili genetski, polimorfizmom gena za ACE. Sa druge strane, aktivnost Ang II može biti uslovljena ne samo stepe-

nom sopstvene produkcije već i faktorima koji utiču na interakciju Ang II i njegovog specifičnog receptora (AT1R). Ovaj proces, takođe, može biti uslovljen farmakološkom blokadom receptora ili genetski, polimorfizmom gena za ovaj tip receptora. Porast hidrauličnog pritiska usled predominantne Ang II zavisne konstrukcije, potvrđen u animalnim modelima, identifikovan je kao potencijalni terapijski cilj za lečenje i prevenciju progresije dijabetesne glomerulopatije [3,4]. Ovakav efekat doprinosi renoprotektivnom dejstvu antihipertenzivnih lekova iz grupe blokatora RAS.

Najveći broj dosadašnjih kliničkih studija koje su ispitivale hemodinamiku bubrega kod bolesnika sa tipom 1 i tipom 2 šećerne bolesti zasnivao se na ispitivanju jednokratne primene inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE I) ili blokatora AT1R [5–7]. Rezultati ovih kratkoročnih ispitivanja pokazali su vazodilatatorni odgovor bubrega na akutnu primenu ove grupe lekova. On se ogleda u porastu protoka plazme i krvi kroz bubrege, smanjenju srednjeg arterijskog pritiska i smanjenju ukupne vaskularne rezistencije bubrega, što zajednički izražava korisne terapijske promene u hidrauličnom glomerulskom pritisku.

Hollenberg i saradnici primetili su u svojoj studiji sa bolesnicima sa tipom 1 dijabetesa i dijabetesnom nefropatijom, prilikom jednokratne primene kandesartana, velike individualne varijacije u porastu

Skraćenice

RAS	– renin-angiotenzin sistem
Ang II	– angiotenzin II
AT1R	– angiotenzin II receptor tip 1
ACE	– angiotenzin konvertujućii enzim
ACEI	– inhibitor angiotenzin konvertujućeg enzima
JGF	– jačina glomerulske filtracije
FF	– filtraciona frakcija
EBPP	– efektivni bubrežni protok plazme
EBPK	– efektivni bubrežni protok krvi
SAP	– srednji arterijski pritisak
VRB	– vaskularna rezistencija bubrega
PCR	– reakcija lančanog umnožavanja DNK
^{99m} Tc-DTPA	– tehnecijumom obeležen etilen-dijaminotetraacetat

efektivnog protoka plazme bubrega (EBPP) i smanjenju jačine glomerulske filtracijske (JGF) [5].

U grupi bolesnika sa tipom 2 dijabetesa i nefropatijom, irbesartan takođe povećava EBPP, mada kod pojedinih osoba dovodi i do porasta JGF [8]. Odsustvo inicijalnog smanjenja glomerulske filtracije kod kratkotrajnog lečenja blokatorima AT1R umanjuje hroničnu terapijsku efikasnost ove grupe lekova kod pojedinih pacijenata. Razlike u individualnom renovaskularnom odgovoru ograničavaju renoprotektivnost farmakoloških sredstava prve linije, što delom i uslovljava činjenicu da ovi bolesnici, i pored blagovremene antihipertenzivne terapije, i dalje imaju 3 do 6 puta bržu stopu opadanja renalne funkcije u odnosu na opštu populaciju [9].

Polimorfizmi unutar gena koji kodiraju enzime u vezi sa metabolizmom lekova ili gena koji kodiraju proteine uključene u fiziološke obrasce na koje ovi lekovi deluju mogu da moduliraju individualnu efikasnost određene terapije. Polimorfizmi oba gena mogu da moduliraju lokalnu produkciju i koncentraciju Ang II kao i interakciju sa specifičnim receptorom u nivou glomerulske kapilarne petlje [10].

Polimorfizam gena za ACE se sastoji od insercije (I) ili delecije (D) introna 16 na ACE genu i direktno utiče na koncentraciju i aktivnost serumskog i tkivnog ACE [11]. Nosioi DD homozigotnih alela imaju više vrednosti cirkulišućeg i parakrinog ACE u odnosu na II homozigote, dok ID heterozigotni nosioi imaju intremedijerni nivo ovog enzima. Ovaj tip polimorfizma ima uticaj na nastanak i progresiju dijabetesne glomerulopatije, pri čemu je ACE DD genotip udružen sa petostruko višim rizikom od progresije dijabetesne nefropatije [12–14] i znatno bržim zadebljanjem bazalne membrane glomerula kod bolesnika sa tipom 1 šećerne bolesti [15]. Kod bolesnika sa tipom 2 šećerne bolesti, nosioi ovog alela takođe imaju pojačanu aktivnost tkivnog RAS i ACE, ali i tendenciju ka višim vrednostima intraglomerulskog pritiska i bržoj glomerulskoj akumulaciji ekstracelularnog matriksa. Raspoloživost ACE ima uticaja na količinu raspoloživog Ang II u nivou glomerula, čime utiče na ranije navedene hemodinamičke mehanizme [11].

Postoji nekoliko polimorfizama gena za AT1R, ali je najviše izučavan 1166 A/C polimorfizma. Ovaj polimorfizam podrazumeva A na C supstituciju na poziciji 1166, locirano na 3' nekodirajućem regionu

ovog gena [16]. Zbog ovakve lokalizacije, fiziološki značaj ovog polimorfizma nije u potpunosti definisan. Njegova najpouzdanija fenotipska ekspresija je povezanost sa visokim rizikom od kardiovaskularnih i renalnih oboljenja. Postojanje C-alela udruženo je sa pojačanim rigiditetom arterijskih krvnih sudova, porastom renovaskularne senzitivnosti na Ang II, tako da C-alel predstavlja kandidata za genske varijacije koje vode pojačanoj aktivnosti sitemskog i/ili parakrinog RASa [17–20]. Genetske varijacije ovog receptora mogu usloviti menjanje njihove ekspresije, funkcije ili strukture, a time i modulirati odgovor na terapiju specifičnim blokatorima ovih receptora.

Prema nama dostupnim podacima, broj studija koji je ispitivao hemodinamički odgovor bubrega u toku hronične terapije blokatorima RAS jeste ograničen, dok ispitivanje uticaja polimorfizma gena za različite komponente RAS na individualni renoprotektivnost farmakoloških sredstava još uvek pokazuje oprečne rezultate. Cilj našeg ispitivanja je bio da utvrdimo renovaskularni efekat hronične terapije losartanom u našoj populaciji bolesnika sa tipom 1 šećerne bolesti i kontinuiranom albuminurijom i ispitamo u kolikoj meri polimorfizmi gena za ACE i AT1R mogu da utiču na individualni hemodinamički odgovor bubrega u toku hroničnog lečenja losartanom.

Materijal i metode

Ispitivanjem je obuhvaćeno 35 bolesnika, muškaraca (n=20) i žena (n=15) sa tipom 1 šećerne bolesti i trajno povišenom urinarnom ekskrecijom albumina od preko 30mg/24h. Svi pacijenti su imali trajanje dijabetesa duže od 5 godina. Pacijentima je uzeta detaljna anamneza i sproveden fizikalni pregled koji je podrazumevao ispitivanje opšteg statusa, kože, glave, vrata grudnog koša i abdomena, srca, pluća, krvnih sudova i ekstremiteta. Takođe, sprovedeno je i ispitivanje telesne mase, telesne visine, indeksa telesne mase, merenje radijalnog pulsa i krvnog pritiska. U zavisnosti od postojanja A i C-alela u okviru A/C 1166 AT1R polimorfizma, pacijenti su podeljeni u tri grupe: na grupu AA (n=15); grupu AC (n=16) i grupu CC (n=4). U zavisnosti od postojanja I i D alela u okviru I/D polimorfizma gena za ACE, pacijenti su podeljeni takođe u tri grupe: na grupu DD (n=14); na grupu ID (n=14) i na grupu II (n=7).

Svi ispitanici su ispunjavali sledeće ulazne kriterijume: bolesnici oba pola sa tipom 1 šećerne bolesti; trajanje bolesti više od 5 godina, trajno povišena izlučivanje albumina u urinu od preko 30 mg/dnevno. U istraživanje nisu bili uključeni pacijenti sa malignom arterijskom hipertenzijom, kongestivnom srčanom insuficijencijom, oboljenjem valvularnog aparata srca i aorte, stenozom renalnih arterija, bolesnici sa klirensom kreatinina manjim od 60 ml/min; bolesnici sa ranije dokazanom eritrociturijom i/ili urinarnom infekcijom i bolesnici sa sistolnim krvnim pritiskom manjim od 90 mmHg u stojećem stavu.

Nakon fizikalnog pregleda i merenja urinarne ekskrecije albumina radi utvrđivanja ulaznih kriteri-

juma, sprovedeno je merenje bubrežne hemodinamičke. Ispitanici su zatim dobijali losartan u dnevnoj oralnoj dozi od 50 mg tokom 4 nedelje, nakon čega je doza povećana na 100 mg dnevno u trajanju od narednih 8 nedelja. Nakon 12 nedelja ispitivanog perioda, ponovljena su bubrežna hemodinamička ispitivanja.

Ispitanici su randomizirani prema genskom polimorfizmu radi utvrđivanja razlike u ispitivanim parametrima na početku i kraju ispitivanog perioda.

Urinarna ekskrecija albumina merena u uzorku 24 h urina i računata kao srednja vrednost dva i/ili tri uzastopna uzorka urina, sakupljena sa razmakom od bar tri dana. Koncentracija albumina određivana je na analizatoru BN 100 *Dade Behring* pomoću imunonefelometrijske metode. Izmerena vrednost izražena u mg/L preračunata je u dnevnu urinarnu ekskreciju, u zavisnosti od diureze, tako da se u toku istraživanja dnevna urinarna ekskrecija albumina izražavala kao mg/24 h [21].

Krvni pritisak je meren korišćenjem živinog manometra, posle najmanje 10 minuta odmora u sedećem položaju, a računat je kao srednja vrednost tokom tri merenja sa razmakom od 1 minuta [22].

Genomska DNK izolovana je iz periferne krvi ispitanika na instrumentu *Applied Biosystems 6100 Nucleic Acid prep Station*. Polimorfizam gena za AT1R (1166 A/C) analiziran je reakcijom lančanog umnožavanja DNK (PCR), a nakon toga vršena je digestija restrikcijom enzimom [23].

Sekvencija prajmera za AT1R:

5' – GCAGCACTTCACTACCAATGGGC-3'

5' – CAGGACAAAAGCAGGCTAGGGAGA-3'

Umnožavanje odgovarajućeg fragmenta rađeno je na instrumentu *Eppendorf thermocycler* u 30 ciklusa denaturacije, anilinga i ekstenzije na 94° C, 58° C i 72° C. Inicijalna denaturacija na 94° C (6 minuta), a finalna elongacija na 72° C (7 minuta). Normalni (wt) A1166 alel daje nedigeriran fragment od 255 bazna para, dok mutirani 1166C alel daje dva fragmenta od 231 i 24 bazna para [23].

Polimorfizam gena za ACE analiziran je pomoću PCR reakcije lančanog umnožavanja DNK [24].

Sekvencija prajmera za ACE:

5' – CTG GAC ACC ACT CCC ATC CTT TCT-3'

5' – GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T-3'

Umnožavanje odgovarajućeg fragmenta rađeno je na instrumentu *Eppendorf thermocycler* u 30 ciklusa denaturacije, anilinga i ekstenzije na 94° C, 59° C i 72° C. Inicijalna denaturacija na 95° C (9 minuta), a finalna elongacija na 72° C (9 minuta). PCR produkt koji odgovara prisustvu/odsustvu insercionog polimorfizma veličine je 480/192 bazna para [24].

Jačina glomerulske filtracije računata je pomoću metode po Gatesu na osnovu distribucije tehnecijom obeleženog etilen-dijaminotetraacetata (^{99m}Tc-DTPA) u bubrežima 2–3 minuta nakon intravenske aplikacije radiofarmaka [25]. JGF izračunava se pomoću regresivne formule $Y=a+bX$, gde je X procenat nakupljenog radiofarmaka u bubrežima ($a=-6,82519$;

$b=9,8127$). Jačina glomerulske filtracije je izražena kao ml/min, a zatim zatim standardizovan na 1,73 m² telesne površine i izražavani kao ml/min/1,73 m².

Efektivni bubrežni protok plazme računat je kao klirens 131I-hipurana u bubregu, 1 do 2 minuta nakon i.v. injekcije radioobeleživača, pomoću metode po Schlegelu [26]. Srednji arterijski pritisak (SAP) meren je pomoću poluautomatskog sfigmomanometra (Dinamap), svakih 5 minuta tokom ispitivanja renalnih hemodinamičkih parametara. Filtraciona frakcija (FF) računata je kao odnos između JGF i EBPP. Efektivni bubrežni protok krvi (EBPK) računat je po formuli: EBPP/(1- hematokrit). Ukupna vaskularna rezistencija bubrega (VRB) računata je deljenjem SAP sa EBPK [19].

Svi rezultati su prikazani kao srednja vrednost ± SD, osim albuminurije koja je izražena medijanom. Za ispitivanje značajnosti razlike između ispitivanih parametara unutar i između pojedinih grupa korišćena je jednofaktorska analiza varijanse. Za ispitivanje značajnosti razlike unutar pojedinih grupa, bazalno i na kraju ispitivanja korišćen je Studentov t-test zavisnih uzoraka i Wilcoxon test ekvivalentnih parova.

Rezultati

Prosečna starost bolesnika iznosila je 33±10 godina, a prosečno trajanje šećerne bolesti bilo je 16±4 godina.

Kod 35 bolesnika sa hipertenzijom i šećernom bolesti tip 1 i albuminurijom koji su tretirani losartanom određeni su tipovi A/C 1166 polimorfizma gena za AT1R i tipovi I/D polimorfizma gena za ACE. U okviru A/C 1166 polimorfizma gena za AT1R kod 16 bolesnika je nađen AA genotip (43%), kod 15 bolesnika je nađen AC genotip (43%) i kod 4 bolesnika CC genotip (11%). U okviru I/D polimorfizma gena za ACE kod 14 bolesnika je nađen DD genotip (40%), kod 14 bolesnika je uočen ID genotip (40%) i kod preostalih 7 (20%) II genotip. Bazalne kliničke karakteristike pojedinih parametara date su u **Tabeli 1**. Između pojedinih genotipova nije postojala statistički značajna razlika u bazalnim vrednostima ispitivanih parametara.

U okviru 1166 A/C polimorfizma, terapija losartanom uslovlila je znatno smanjenje FF kod svih ispitanika. Međutim, prilikom analize promene u odnosu na bazalne vrednosti, statistički značajna redukcija ostvarena je jedino u AC genotipu, dok se AA i AC genotipu smanjenje FF bilo nesigifikantno. U AC genotipu FF je smanjena za 0,018±0,024 ($p=0,012$) u odnosu na bazalne vrednosti, dok je kod AA homozigota FF smanjena za 0,017±0,03 ($p=0,052$). Kod nosilaca CC genotipa, redukcija FF je bila najslabija ($p=0,092$). Jačina glomerulske filtracije bila je nesigifikantno smanjena u svim ispitivanim grupama. Primena losartana rezultirala je porastom prosečnih vrednosti EBPP kod nosilaca AA i AC genotipa, dok je kod nosilaca CC genotipa registrovano paradoksalno smanjenje ukupnog protoka plazme. Ipak, signifikantan porast protoka u odnosu na bazalne vrednosti uočen je jedino u AC grupi (547±83 vs 583±78ml/min; $p=0,008$). Hronična terapija losartanom znatno je sma-

Tabela 1. Bazalne kliničke karakteristike 35 bolesnika sa šećernom bolesti tip 1 i kontinuiranom albuminurijom, randomiziranih prema genotipu

Table 1. Baseline clinical characteristics of 35 type 1 diabetic patients with persistent albuminuria grouped by genotype

	AT1R			ACE		
	AA	AC	CC	II	ID	DD
Pol (M/Ž)/Sex (M/F)	12/4	12/3	1/3	5/2	11/3	9/5
Starost (godine)	31±4	32±6	33±7	34±11	33±8	32±10
Age (years)						
Trajanje dijabetesa (god)/Duration of diabetes (years)	14±6	16±5	16±3	18±9	15±8	16±7
ITM/BMI (Kg/m ²)	22,8 ±11,28	22,8 ±2,33	22,4 ±1,95	23,4 ±2,76	21,86 ±2,85	23,36 ±2,62
HbA1c (%)	9,34 ±1,82	8,83 ±1,22	9,88 ±1,62	9,9 ±1,13	8,91 ±1,6	9,06 ±1,65
Albuminurija/Albuminuria (mg/24h) §	96 (43-5838)	87 (45-830)	190 (45-854)	91 (55-5838)	108 (43-1213)	75 (48-1775)
Sistolni TA(mmHg) Systolic BP (mmHg)	136±24	131±10	133±19	139±18	129±17	136±18
Dijastolni TA(mmHg) Diastolic BP (mmHg)	86±13	88±5	95±6	92±9	84±9	90±9
JGF/GFR (ml/min/1.73 m ²)	97±19	96±21	104±20	94±15	95±20	101±21
FF (%)	18±4	18±3	20±5	19±3	18±4	18±3
EBPP/ERBF (ml/min)	540±74	547±83	531±74	512±72	536±75	564±78
EBPK/ERPF (ml/min)	919±134	902±165	923±114	880±142	932±135	907±159
SAP/MAP (mmHg)	105±14	102±6	109±8	108±10	102±9	104±11
VRB/RVR (mmHgx1 ⁻¹ xmin ⁻¹)	115±25	117±30	118±13	126±29	109±22	119±27

Rezultati su prikazani kao srednja vrednost ± SD, osim albuminurije koja je izražena kao § mediana (raspon: minimum-maximum)/All data are expressed as means ± SD except for albuminuria; § median (minimum-maximum)

ITM: index telesne mase/BMI body mass index; HbA1c: glikozilovani hemoglobin/HbA 1c glycosylated hemoglobin; JGF: jačina glomerulske filtracije/GFR glomerular filtration rate; FF: filtraciona frakcija/FF filtration fraction; EBPK: efektivni bubrežni protok krvi/ERBF effective renal blood flow; EBPP: efektivni bubrežni protok plazme/ERPF effective renal plasma flow; SAP: srednji arterijski pritisak/MAP mean arterial pressure; VRB: vaskularna rezistencija bubrega; § mediana (raspon: minimum-maximum)/RVR renal vascular resistance § median (range: minimum-maximum)

njila VRB u AA genotipu (115±25 prema 95±21 mmHgxl⁻¹xmin⁻¹; p=0,001) i u AC heterozigotnoj grupi (118±30 prema 100±26 mmHgxl⁻¹xmin⁻¹; p=0,0001), dok je u grupi CC homozigota postignuta najslabija redukcija VRB (p=0,061) u odnosu na bazalne vrednosti (Tabela 2).

U okviru ACE I/D polimorfizma terapija losartanom dovela je do signifikantne redukcije FF jedino kod ispitanika sa DD genotipom. U ovoj grupi FF je smanjena za 0,019±0,022 (p=0,008) u odnosu na bazalne vrednosti, dok je u okviru ID i II genotipa redukcija FF bila nesignifikantna. U DD genotipu postignuto je i znatno smanjenje JGF sa 101±21 ml/min/1,73 m² bazalno, na 94±19 ml/min/1,73 m² na kraju ispitivanja (p=0,016), dok je u preostala dva genotipa JGF bila praktično nepromenjena. Trebalo bi naglasiti da su nosioci II genotipa odreagovali, mada nesignifikantnim, porastom JGF. Nakon 12 nedelja lečenja losartanom ostvaren je znatan porast EBPP u odnosu na ba-

zalne vrednosti jedino u ID genotipu. U ovoj grupi porast protoka plazme povećao se sa 536±75ml/min bazalno na 579±69 ml/min. na kraju ispitivanja (p=0,018), dok je u preostala dva genotipa ova promena bila bez značaja. Terapija losartanom dovela je do statistički znatnog smanjenja srednjeg arterijskog pritiska i ukupne vaskularne rezistencije bubrega u odnosu na bazalne vrednosti u sve tri ispitivane grupe nezavisno od tipa ACE polimorfizma (Tabela 2).

Diskusija

Farmakogenetika pokušava da utvrdi u kolikom stepenu genetske varijacije mogu da utiču na razlike u efikasnosti pojedinih lekova. Osnovni cilj farmakogenetskih studija je utvrđivanje optimalnih genetskih kombinacija koje utiču na efikasnost određenog leka, a čije bi poznavanje trebalo da usmeri individualni terapijski izbor [27,28].

Blokatori AT1R potvrđeni su renoprotektivni antihipertenzivi, koji se pored ACE I svrstavaju u prvu terapijsku liniju u prevenciji i lečenju dijabetesne bolesti bubrega [9]. Ovi antihipertenzivni lekovi obezbeđuju kompletniju blokadu aktivnosti Ang II u odnosu na ACE I, jer deluju na nivou receptora i blokiraju efekte Ang II nezavisno od mesta njegovog nastanka. Odlikuje ih dobra podnošljivost, mali procenat porasta serumskog kalijuma i metabolička neutralnost, što je posebno bitno za bolesnike sa šećernom bolesti [29]. Polimorfizmi unutar gena za ovaj receptor mogu da menjaju AT1R uslovljenu reaktivnost menjanjem njegove funkcije i/ili strukture. Sa druge strane, Ang II se formira posle hidrolize od svog prekursora, angiotenzinogena, pomoću ACE, molekula koji se kodira polimorfnim genom koji utiče na nivo tkivnog i cirkulišućeg ACE.

Ispitivanjem smo obuhvatili populaciju dijabetičara sa tipom I šećerne bolesti i povišenom urinarnom ekskrecijom albumina, sa evolucijom dijabetesa od preko 5 godina, bez postojanja prethodne ili pridružene bubrežne bolesti, koji u cilju usporene progresije nefropatije zahtevaju primenu blokatora RAS. Zbog doznno-zavisne renoprotektivnosti losartana, nakon početne doze od 50 mg, ispitivanje je nastavljeno uz primenu maksimalne terapijske doze ovog leka od 100 mg dnevno [30].

U našoj studiji, nakon 12 nedelja lečenja losartanom, a u okviru 1166 A/C AT1R polimorfizma, postignuto je smanjenje FF u svim ispitivanim genotipskim grupama, ali je statistički značajna redukcija u odnosu na bazalne vrednosti postignuta jedino u AC genotipu. U AA genotipu, smanjenje FF je bilo nesignifikantno, mada se promena vrednosti približila granici statističke značajnosti, dok su nosioci CC genotipa pokazali najslabiji vazodilatatorni odgovor odvodne arteriole glomerula. Pritom je promena JGF bila zanemarljiva u svim ispitivanim grupama. Statistički značajan vazodilatatorni odgovor krvnih sudova bubrega u vidu porasta EBPP a u odnosu na bazalne uslove postignut je ponovo u heterozigotnom AC genotipu, dok je kod nosilaca CC genotipa uočeno, mada neznatno, smanjenje

Tabela 2. Poređenje promene kliničkih parametara nakon 12 sedmica lečenja losartanom 35 bolesnika sa šećernom bolesti tip 1 randomiziranih prema genotipu

Table 2. Comparison of clinical findings among different genotypes after 12 weeks of treatment with losartan in 35 patients

	1166 A/C				ACE	
	AA(n=16)	AC (n=15)	CC (n=4)	II (n=7)	ID (n=14)	DD(n=14)
JGF/GFR (ml/min/1,73m ²)	93±18	92±23	99±20	95±20	92±23	94±19
FF	0,16±0,02	0,15±0,03	0,18±0,04	0,18±0,03	0,16±0,04	0,16±0,03
EBPP/ERPF (ml/min)	572±67	584±78	528±50	543±88	579±69	580±66
EBPK/ERPF (ml/min)	977±131	954±185	888±60	930±170	1003±130	922±164
SAP/MAP (mmHg)	91±9	91±5	98±11	94±11	91±6	92±8
VRB (mmHgxl ⁻¹ xmin ⁻¹)	95±21	100±26	111±17	106±31	92±17	103±23
	Stopa smanjenja/Reduction rate					
JGF/GFR (ml/min/1,73m ²)	3,4±10,8	4,0±15,4	4,7±5,7	-0,40 ±6,53 [†]	2,4±15,98	7,7 ±10,43
FF	0,017 ±0,03	0,018 ±0,024 [†]	0,01 ±0,008	0,01 ±0,014 [‡]	0,017 ±0,033	0,019 ±0,022
EBPP/ERP (ml/ min)	-31,46 ±64	-36,0 ±47,5 [‡]	3,75 ±32,1	-31,28 ±59,6	-42,57 ±58,8 [†]	-15,57 ±46,5
EBPK/ERBF (ml/min)	-57,66 ±114,98	-52 ±60,22 [‡]	35,5 ±60,89	-50,71 ±109,11	-70,21 ±88,42 [†]	-15,21 ±80,87
SAP/ MAP(mmHg)	14±8 [‡]	11±5 [‡]	10±9	13±5 [‡]	11±9 [‡]	12±6 [‡]
VRB/RVR (mmHgxl ⁻¹ xmin ⁻¹)	20±11 [‡]	17±15 [‡]	7±12	20±15 [‡]	17±13 [‡]	16±13 [‡]

Rezultati su prikazani kao srednja vrednost ± SD; [†]p<0,05 vs bazalne vrednosti; [‡] p<0,01 vs bazalne vrednosti/All data are expressed as means ± SD. [†]p< 0,05 vs baseline; [‡] p<0,01 vs baseline.

JGF: jačina glomerulske filtracije/GFR glomerular filtration rate; FF: filtraciona frakcija/FF filtration fraction; EBPK: efektivni bubrežni protok krvi/ERBF effective renal blood flow; EBPP: efektivni bubrežni protok plazme/ERPF effective renal plasma flow; SAP: srednji arterijski pritisak/MAP mean arterial pressure; VRB: vaskularna rezistencija bubrega; § mediana (raspon: minimum-maximum)/RVR renal vascular resistance§ median (range: minimum-maximum)

EBPP, sugerišući time najslabiju terapijsku efikasnost losartana u ovoj grupi ispitanika. Najslabija redukcija ukupne vaskularne rezistencije postignuta u ponovo kod nosilaca CC genotipa.

Povezanost vaskularnog tonusa glomerulskih kapilara sa polimorfizmom A/C 1166 ATIR prvi put je uočila Millerova i saradnici [20]. Njena pionirska ispitivanja hemodinamike glomerula prvi put su skrenula pažnju na postojanje većeg stepena vaskularne rezistencije u odvodnoj arterioli kod nosilaca C-alela u odnosu na AA homozigotni genotip. U svojoj studiji na zdravoj populaciji ispitanika, Millerova je pokazala da jednokratna infuzija Ang II, nosioci C-alela (AC/CC grupa) nastupa signifikatno viši porast FF u odnosu na AA genotip. Istovremeno u ovoj grupi ispitanika registrovano je smanjenje bubrežnog protoka krvi, uz održavanje JGF, što takođe ukazuje na pojačan konstriktorni odgovor odvodne arteriole kod AC/CC grupe ispitanika.

Rezultati našeg ispitivanja u skladu su sa onim što su prikazali Spiering i saradnici u studiji sa hipertenzivnim osobama. Ovaj autor je u ispitivanje uključio 15 AA homozigotnih i 14 CC homozigotnih osoba sa esencijalnom hipertenzijom [31]. Prilikom jednokratne primene aktivnog metabolita losartana – EXP 3174, postignuto je znatno smanjenje FF u AA genotipu u odnosu na CC genotip, ali i znatni porast EBPP kod AA genotipa u odnosu na ostale. Time je ponovo potvrđen slabiji rigiditet odvodne arteriole glomerula kod nosilaca A-alela, čime se indirektno može ukazati na veću senzitivnost ka terapijskom efektu losartana kod ovih osoba.

Isti autor je u drugoj studiji uočio da jednokratna intravenska infuzija Ang II u istoj populaciji bolesnika povećava reaktivnost renovaskularnih struktura, izraženih kao znatno smanjenje bubrežnog protoka plazme jedino u CC genotipu [32]. U skladu sa ovim je i naš rezultat znatne dilatacije odvodne arteriole, to jest znatnog smanjenja VRB kod nosilaca A-alela u odnosu na CC homozigotni genotip.

Vodeći se rezultatima prethodnih studija, naš rezultat znatne redukcije FF i optimalni porast EBPP u AC genotipu u izvesnoj je meri neočekivan. Ipak, redukcija FF u populaciji AA homozigota u našem ispitivanju približila se graničnim vrednostima statističke značajnosti, pa je moguće spekulirati o eventualnom ubedljivijem odgovoru kod većeg broja ispitanika sa ovim parom alela. Sa druge strane, Millerova je u svojoj studiji posmatrala AC heterozigotne nosioce u zajedničkoj grupi sa CC homozigotima (kao AC/CC grupu), dok je Spiering svoje istraživanje ograničio samo na AA i CC homozigotni genotip. Prema tome, izolovani rezultati kod nosilaca AC genotipa u ovim ispitivanjima ostaju nepoznati.

Rezultati hemodinamičkih parametara u zavisnosti od ACE polimorfizma u bazalnim uslovima pokazuju velike varijacije u podacima u literaturi. U studiji na bolesnicima sa tipom 1 dijabetesa melitusa kratke evolucije, bez hroničnih komplikacija, Millerova i saradnici uočavaju da su bazalne vrednosti parametara renalne hemodinamike uslovljene polimorfizmom gena za ACE [33]: nosioci II homozigotnih alela imaju više vrednosti JGF i EBPP u odnosu na DD homozigote, bez razlike u vrednostima SAP. Navedene razlike autori su pripisali pojačanoj aktivnosti Ang II kod DD homozigota koje su uslovile slabiji protokom plazme i JGF kod ove populacije bolesnika. Ovakvi rezultati su u skladu sa studijom koja je koristila duplex doppler sonografiju renalne arterije i pokazala porast indeksa rezistencije kod mladih dijabetičara bez komplikacija i DD genotipom [34]. U našem istraživanju nije bilo statistički značajne razlike u ispitivanim parametrima između pojedinih denotipova bazalno, mada smo uočili numerički (nesignifikantno) više vrednosti JGF i bolji EBPP kod nosilaca DD alela. Kod II genotipa postojale su bazalno numerički najviše vrednosti VRB i srazmerno tome, najniže vrednosti protoka plazme kroz bubrege. Naši rezultati su u skladu sa studijom Luika i saradnika koji su kod bolesnika sa tipom 1 šećerne bolesti i prosečnim trajanjem

bolesti od 12,3 godine u bazalnim uslovima takođe uočili viši stepen vaskularne rezistencije bubrega i slabiji EBPP kod nosilaca II genotipa [35].

Najvećeg broja longitudinalnih studija na dijabetičarima uočile su da D-alel umanjuje renoprotektivni efekat ACE inhibicije pomoću primene ACE I. Prva studija koja je ispitala hemodinamički efekat šestonedeljne primene ramiprila kod bolesnika sa tipom 1 dijabetesa, ali bez hroničnih komplikacija i sa prosečnim trajanjem dijabetesa od 12 godina potvrdila je da je porast EBPP i sniženje SAP i VRB izrazitije kod II homozigota u odnosu na ID/DD nosioce [36]. U našoj populaciji bolesnika, međutim, najslabiji terapijski odgovor koji se ogleda u najmanjoj redukciji FF i nesignifikantnom porastu srednje vrednosti SGF uočen je kod II homozigota. Nosioci DD genotipa pokazali su najbolji odgovor izražen znatnim smanjenjem FF i JGF. Najbolji porast ukupnog protoka plazme i krvi kroz bubrege uočen u ID genotipu. Pritom je smanjenje srednjeg arterijskog pritiska i ukupne vaskularne rezistencije bubrega bilo nezavisno od ovog tipa polimorfizma.

Najpovoljniji hemodinamički odgovor na AT1 receptorsku blokadu u našem istraživanju ostvaren je kod nosilaca D-alela, što je u skladu sa rezultatima RENAAL studije [37]. U ovoj longitudinalnoj studiji na 1.435 proteinuričnih bolesnika sa tipom 2 šećerne bolesti, losartan je pokazao najbolju terapijsku efikasnost kod DD i ID genotipa, dok je najslabiji efekat pokazao kod II homozigota. Bolesnici sa najvećom potrebom za renoprotektivnom terapijom pokazali su najbolji terapijski odgovor. Mada ova longitudinalna studija nije prikazala hemodinamički odgovor bubrega, bolja terapijska efikasnost kod DD i ID genotipa indirektno pokazuje sličnost sa našim rezultatima.

Neujednačeni rezultati u dosadašnjim studijama potvrđuju su da genetski polimorfizmi i njihove interakcije nisu sasvim precizno i dovoljno ispitani. ACE I/D polimorfizam interreaguje sa antihipertenzivnom terapijom, mada je njegov funkcionalni značaj uplivan brojnim faktorima, pre svega polom, etničkim faktorima ili uticajem sredine nezavisno od farmakološke terapije. Kod ovog polimorfizma, D-alel se smatra primarnim prijemčivim lokusom za progresiju bubrežnih lezija, s tim što i drugi polimorfizmi unutar lokusa mogu da menjaju uticaj ovog

alela [38]. Klinički, to jest fenotipski značaj A/C 1166 polimorfizam gena za AT1R takođe još uvek nije precizno definisan. Ovaj gen je lociran na 3' nekodirajućem regionu, koji time ne utiče na vezivanje Ang II za svoj receptor ili signalnu transdukciju direktno. Ovaj polimorfizam može biti povezan sa drugim kodirajućim regionom AT1R putem određenog veznog disekvilibriruma ili može uticati na stabilnost informacione RNK za AT1R [39].

U razumevanju genetskog uticaja na složen mehanizam održavanja intraglomerulskog pritiska u uslovima hronične AT1 receptorske blokade mora se imati u vidu i pojava lokalnog kompenzatornog nagomilavanja Ang II u glomerulu. Svojim delovanjem na tip 2 angiotenzinskih receptora (AT2R) koji ostaju aktivni, može nastupiti niz hemodinamičkih antagonističkih efekata u odnosu na AT1R stimulaciju. Za nosioce D-alela poznato je da poseduju viši nivo tkivnog ACE, pa je time i lokalna produkcija Ang II dodatno pojačana [29]. Konačno, klinička važnost ova dva polimorfizma mora se posmatrati kao deo složenog RAS i kao moguća udruženost između ACE genotipa i AT1R genske ekspresije.

Zaključak

Naše ispitivanje pokazuje da individualni hemodinamički odgovor bubrega kod bolesnika sa dijabetesom na terapiju losartanom nije u potpunosti nezavistan od A/C 1166 polimorfizma gena za angiotenzin II receptor tip 1 i I/D polimorfizma gena za angiotenzin konvertujući enzim. Ova studija na malom broju ispitanika trebalo bi da predstavlja korisnu osnovu za buduća longitudinalna ispitivanja genetski zavisne individualne renoprotektivnosti blokatora renin-angiotenzin sistema. Fokusiranje na individualne terapijske strategije trebalo bi da umani broj pacijenata sa lošim odgovorom i rezultirati u boljoj prognozi i preživljavanju rastuće populacije bolesnika koji obolevaju od dijabetesne nefropatije širom sveta.

Literatura

1. Brenner BM. Remission of renal disease: recounting the challenge acquiring the goal. *J Clin Invest* 2003;110:1753-8.
2. Bilous RW. The pathology of diabetic nephropathy. In: Alberti K, Zimmet P, De Fronzo RA, editors. *International textbook of diabetes mellitus*. 2nd ed. Chichester: Wiley and Sons; 1997. p. 1349-61.
3. Gruden G, Perin P, Comussi G. Insight on the pathogenesis of diabetic nephropathy from the study of podocyte and mesangial cell biology. *Curr Diabetes Rev* 2005;1:27-40.
4. Pešić S, Radenković M, Grbović L. Endothelial dysfunction: mechanisms of development and therapeutic options. *Med Pregl* 2006;59:335-41.
5. Hollenberg N, Price D, Fisher N, Lansang C, Perkins B, Gordon M, et al. Glomerular hemodynamics and the renin-angiotensin system in patients with type 1 diabetes mellitus. *Kidney Int* 2003;63:172-8.
6. Lansang MC, Price D, Laffel L, Osei S, Fisher N, Erani D, et al. Renal vascular responses to captopril and to candesartan in patients with type 1 diabetes mellitus. *Kidney Int* 2001;59:1432-8.
7. Price DA, Lansang MC, Osei S, Fisher ND, Laffel LM, Hollenberg NK. Type 2 diabetes, obesity and the renal response to blocking the renin system with irbesartan. *Diabet Med* 2002;19:858-61.
8. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.

9. American Diabetes Association. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 1):S79-S83.
10. Coto E, Marin R, Alvarez V, Praga M, Fernandez Andrade C, Arias M, et al. Pharmacogenetics of angiotensin system in non-diabetic nephropathy. *Nefrologia* 2005;25(4):381-6.
11. Ruggenti P, Bettinaglio P, Pinares F, Remuzzi G. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism and renoprotection in diabetic and nondiabetic nephropathies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1511-25.
12. Hadjadj S, Belloum R, Bouhanick B, Gallois Y, Guilleoteau G, Chatellier G, et al. Prognostic value of angiotensin I converting enzyme I/D polymorphism for nephropathy in type 1 diabetes mellitus: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:541-9.
13. Solini A, Vestra MD, Saller A, Nosadini R, Crepaldi G, Fioletto P. The angiotensin converting enzyme DD genotype is associated with glomerulopathy lesions in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;52:251-5.
14. Jacobsen P, Tarnow L, Carstensen B, Hovind P, Poireier O, Parving HH. Genetic variation in the renin-angiotensin system and progression of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2843-50.
15. Rudberg S, Rasmussen L, Bangstad HJ, Osterby R. Influence of I/D polymorphism in the ACE gene on the progression of diabetic glomerulopathy in type 1 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 2000;23(4):544-8.
16. Rudnicki M, Mayer G. Significance of genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular and renal disease. *Pharmacogenomics* 2009;10:463-76.
17. Van Geel PP, Pinto Y, Voors A, Buikema H, Oostrega M, et al. Angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism is associated with an increased response to angiotensin II in human arteries. *Hypertension* 2000;35:717-21.
18. Henrion D, Amant C, Benessiano J, Philip I, Plantefeve G, et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism is associated with an increased vascular reactivity in the human mammary artery in vitro. *J Vasc Res* 1998;35:356-62.
19. Miller J, Thai K, Scholey J. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and the response to hyperglycaemia in early type 1 diabetes. *Diabetes* 2000;49(9):1585-9.
20. Miller J, Thai K, Scholey J. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism predict response to losartan and angiotensin II. *Kidney Int* 1999;56:2173-80.
21. Sacks D, Bruns D, Goldstein D, McLaren N, McDonald J, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002;48:436-72.
22. Kurland L, Melhus H, Karlsson J, Kahan T, Malmqvist K, Ohman KP, et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism predicts blood pressure response to angiotensin II receptor type 1 antagonist treatment in hypertensive patients. *J Hypertens* 2001;19:1783-7.
23. Sery O, Vojtova V, Zvolsky P. The association study of DRD2, ACE and AGT gene polymorphism and metamphetamine dependence. *Physiol Res* 2001;50:43-50.
24. Dzida G, Galoziok M, Kraczkowski T, Sobstyl J, Golon-Siekierska P, Puznjak A, et al. C1166 variant of the angiotensin II receptor type 1 gene and myocardial infarction: risk factor or a chance of survival? *Cardiol Pol* 2002;56(2):138-42.
25. Goates J, Morton K, Whootten W, Greenberg H, Datz F, Handy J, et al. Comparison of the methods for calculating glomerular filtration rate: Technetium-99m-DTPA scintigraphic analysis, protein-free and whole-plasma clearance of the technetium-99m-DTPA and Iodine-125-iodothalamate clearance. *J Nucl Med* 1990;31:424-9.
26. Schlegel JU, Hamway SA. Individual renal plasma flow determination in 2 minutes. *J Urol* 1976;116:282-5.
27. Schelleman H, Stricker B, Boer A, Kroon A, Verschuren M, van Duijn C, et al. Drug-gene interaction between genetic polymorphisms and antihypertensive therapy. *Drugs* 2004;64:1801-16.
28. Arnett D, Class S, Glasser S. Pharmacogenetics of anti-hypertensive treatment. *Vasc Pharmacol* 2006;44:107-18.
29. Hilgers K, Mann J. ACE inhibition versus AT1 receptor antagonists in patients with chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1100-8.
30. Andersen S, Rossing P, Juhl T, Deinum J, Parving HH. Optimal dose of losartan for renoprotection in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1413-8.
31. Spiering W, Kroon A, Fuss-Lejeune M, Daemen M, Leeuw P. Angiotensin II sensitivity is associated with the angiotensin II type 1 receptor A1166C polymorphism in essential hypertension on high sodium diet. *Hypertension* 2000;36:411-6.
32. Spiering W, Kroon A, Fuss-Lejeune M, de Leeuw P. Genetic contribution to the acute effects of angiotensin II type 1 receptor blockade. *J Hypertens* 2005;23(4):753-8.
33. Miller J, Scholey J, Thai K, Pei Y. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and renal hemodynamic function in early diabetes. *Kidney Int* 1997; 51: 119-24.
34. Fukumoto S, Ishimura E, Hosoi M, Kawagishi T, Kawamura T, Isshiki G, et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and renal artery resistance in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Life Sci* 1996;59:629-37.
35. Luik PT, Hoogenberg K, Kerstens MN, Beusekamp B, de Jong P, Dullart RP, et al. The influence of the ACE (I/D) polymorphism on systemic and renal vascular response to angiotensins in normotensive, normoalbuminuric type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2003;46:1131-9.
36. Weekers L, Bouhanick B, Hadjadj S, Gallois Y, Roussel R, Pean F, et al. Modulation of the renal response to ACE inhibition by ACE insertion/deletion polymorphism during hyperglycemia in normotensive, normoalbuminuric type 1 diabetic patients. *Diabetes* 2005;54:2961-7.
37. Parving HH, de Zeeuw D, Cooper M, Remuyyi G, Liu N, Luceford J, et al. ACE gene polymorphism and losartan treatment in type 2 diabetic patients with nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:771-9.
38. Miller J, Scholey J. The impact of renin-angiotensin system polymorphism on physiological and pathophysiological processes in humans. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13(1):101-6.
39. Lim HS, Cho JY, Oh DS, Chung JY, Hong KS, Bea KS, et al. Angiotensin II type 1 receptor A1166C polymorphism in association with blood pressure response to exogenous angiotensin II. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63(1):17-26.

Summary

Introduction

Our study was aimed at determining whether the polymorphism of genes for different components of the renin-angiotensin-aldosterone system could influence the renal hemodynamic response to losartan treatment.

Material and method

The study included 35 patients with type 1 diabetes mellitus and persistent albuminuria, genotyped for the 1166 A/C polymorphism gene for the angiotensin II type 1 receptor and I/D polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene. The participants were divided into groups according to the combinations of A or C allele: AA, AC, CC; and according to the combinations of I or D allele: II, ID and DD genotype. The patients received losartan therapy for 12 weeks. The renal hemodynamic measurements were determined at baseline and after the examination period.

Results

Losartan therapy significantly reduced the filtration fraction from the baseline by 0.018 ± 0.024 ($p=0.012$) only in the AC genotype. The

glomerular filtration rate remained unchanged in all genotype groups. A significant increase in the effective renal plasma flow was obtained only in AC genotype (544 ± 88 vs 575 ± 90 ml/min; $p=0.02$), while significant reductions in the renal vascular resistance were found in AA group (115 ± 25 vs 95 ± 21 mmHg \cdot l \cdot xmin $^{-1}$; $p=0.001$) and in AC group (118 ± 30 vs 101 ± 28 mmHg \cdot l \cdot xmin $^{-1}$; $p=0.001$). A significant reduction of the glomerular filtration rate by 8 ± 10 ml/min was obtained only in the DD genotype ($p=0.016$), and only the DD genotype achieved a significant reduction of the filtration fraction by 0.019 ± 0.022 ($p=0.008$). The most pronounced increase of the effective renal plasma flow was found only in the ID genotype (536 ± 75 vs 591 ± 63 ml/min; $p=0.01$). The reduction of the renal vascular resistance was independent of ACE gene polymorphism.

Conclusion

Our study shows that individual renal vascular response to losartan treatment in diabetic patients with persistent albuminuria, could be influenced by genetic polymorphisms.

Key words: Polymorphism, Genetic; Renin-Angiotensin System; Receptors, Angiotensin; Hemodynamics; Diabetic Nephropathies; Diabetes Mellitus, Type 1; Losartan + therapeutic use; Glomerular Filtration Rate

Rad je primljen 18. XII 2009.

Prihvaćen za štampu 6. VI 2010.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:9-10:630-637.

Medicinski fakultet Beograd¹
 Klinički centar Srbije, Beograd
 Klinika za psihijatriju²

Originalni naučni rad
Original study
 UDK 616.89-052:316.64-057.875
 DOI: 10.2298/MPNS1010638M

STIGMATIZACIJA USLED ODLASKA KOD PSIHIJATRA ZAVISI OD POLA POSMATRAČA

STIGMATIZATION OF A PERSON VISITING PSYCHIATRIST DEPENDS ON OBSERVER'S GENDER

Ana MUNJIZA¹, Dragan J. STOJILJKOVIĆ¹, Bojana MILEKIĆ¹, Olgica LATKOVIĆ¹,
 Miroslava JAŠOVIĆ-GAŠIĆ^{1,2} i Nada P. MARIĆ^{1,2}

Sažetak – Savremene studije uglavnom pokazuju da muškarci psihijatrijske pacijente stigmatizuju više nego žene, mada rezultati nisu konzistentni. Cilj aktuelne studije bio je da se ispita da li pol utiče na stigmatizaciju osobe koja se javlja psihijatru i da li pol osobe koja se javlja psihijatru utiče na to koliko će biti stigmatizovana. Anketirano je 523 studenta Medicinskog fakulteta u Beogradu. Instrument studije bio je upitnik sa vinjetom, u kojoj je opisana mlada, mentalno zdrava ali stidljiva osoba, kojoj je pripisana psihijatrijska etiketa. Vinjete su date u četiri varijante (osoba ženskog ili muškog pola, sa etiketom ili bez nje). Studentkinje su statistički znatno više stigmatizovale osobe sa psihijatrijskom etiketom u ličnom kontaktu, dok razlike prema polu nije bilo pri pripisivanju stigme u socijalnoj interakciji. Studenti i studentkinje manje su stigmatizovali osobe svog pola koje odlaze kod psihijatra. Ovo je jedinstvena studija koja odvojeno analizira stigmatizaciju prema polu i tipu interakcije sa subjektom.

Ključne reči: Stereotipizacija; Psihijatrija; Studenti; Muškarac; Žena; Faktori pola; Upitnici

Uvod

Termin stigma odnosi se na probleme sa informisanošću (neznanjem), stavovima (predrasudama) i ponašanjem (diskriminacijom) [1]. Sâm pojam odražava jaku negativnu atribuciju kojom društvo klasifikuje osobu kao manje vrednu. Medicinska stanja najčešće povezana sa stigmom jesu HIV pozitivnost i mentalni poremećaji [2]. Pinföld i saradnici navode da mladi u Velikoj Britaniji koriste čak 270 različitih reči i fraza da opišu ljude sa mentalnim poremećajima, koje većina tih izraza prikazuje u negativnom svetlu [3]. Među mentalnim poremećajima, neefektivne psihoze su u najvećoj meri predmet stigmatizacije, mada već i podatak (etiketa) da se osoba leči psihijatrijski, bez obzira na prirodu poremećaja, izaziva određen stepen distanciranja okoline.

Nekoliko studija širom sveta potvrdilo je da su i studenti medicine skloni stigmatizaciji, kako u svetu [4–7] tako i kod nas [8], što se verovatno negativno odražava na niz postupaka tokom daljeg bavljenja profesijom i što bi moralo biti korigovano pomoću edukacije. Posledice stigmatizacije su višestruke: velik broj ljudi iz straha od stigme i ne odlazi lekaru [9], oporavak osoba koje su stigmatizovane je prolongiran, klinička slika je kompleksnija a recidivi češći, terapijska saradljivost je slabija. Zbog svega navedenog, pitanje stigme danas je jedno od najvažnijih pitanja savremene psihijatrije.

Stigmatizacija može biti pripisivanje etikete drugoj osobi ili lični doživljaj (*projected* i *self-stigma*). Pripisivanje stigme u javnom kontaktu podrazumeva distanciranje, diskriminaciju i potcenjivanje ovih osoba na nivou društvene svesti pojedinca (*public stigma*). Pojam stigme u ličnom kontaktu (*personal stigma*) odnosi se na stigmatizaciju u bliskoj interakciji, kada odnos zahteva veći stepen intimnosti.

Da li i koliko pol osobe utiče na stigmatizaciju osoba sa mentalnim poremećajima ostaje nedoumica. Rašireno je mišljenje da žene generalno lakše i bolje prihvataju osobe sa zdravstvenim problemima, te je i negovanje bolesnika kroz istoriju gledano kao pretežno žensko zanimanje [10], sa napomenom da su Nedić i saradnici [11] ukazali na to da su žene lekari pod većim pritiskom i sa više zdravstvenih komplikacija usled visokih zahteva radnog mesta nego što je to bio slučaj sa kolegama muškog pola. U studijama novijeg doba češće se mogu naći navodi da su muškarci ti koji stigmatizuju više u odnosu na žene [12,13], te da je manje verovatno da će žene izbegavati osobe sa mentalnim poremećajima, već da će im pre ukazati pomoć [14].

Čini se da psihijatrija postaje dominantno ženska specijalizacija, kako u svetu tako i u Srbiji [10,15], te da su žene te koje pružaju podršku i emotivnu pomoć ljudima kojima je potrebna [5,14]. Stoga se moglo pretpostaviti da će upravo studentkinje imati veći stepen razumevanja za osobe koje se leče psihijatrijski, te da će u pitanjima u kojima se zahteva veći stepen intimnosti sa njima postavljati manju distancu.

Cilj aktuelne studije bio je da na reprezentativnom uzorku studenata Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu ispita da li pol studenata utiče na stigmatizaciju osobe koja se javlja psihijatru, kao i da li pol osobe koja se javlja psihijatru utiče na to koliko će je studenti stigmatizovati.

Materijal i metode

U studiju su bili uključeni studenti Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu koji su 2008. godine upisali drugu, to jest šestu godinu studija. Anketu je sprovedena krajem prvog semestra za studente obe godine. Ukupno je anketirano 523 studenta (227 sa II i 296 sa VI godine studija).

Učesnici su anonimno popunili anketu, koja je sadržala sociodemografske podatke (pol, starost, godina studija, prosek ocena, srednja škola, veličina mesta iz kog dolaze), i upitnik. Upitnici su popunjavani tokom trajanja redovnih vežbi iz fiziologije (II godina), to jest predavanja iz hirurgije (VI godina). Sprovođenje anketu u toku nastave odobrile su obe katedre. Za popunjavanje upitnika bilo je potrebno oko deset minuta.

Instrument

Instrument koji je korišćen modifikovana je verzija upitnika iz studije Ogunsemi O. i saradnika [4]. Instrument se sastojao od vinjete i upitnika (14 tvrdnji). U odnosu na originalni instrument, aktuelna modifikacija sadržala je dve tvrdnje manje usled zaključka da su kulturno neprikladne.

Vinjeta

Postojalo je četiri tipa vinjete: 1) sa etiketom; 2) bez etikete; 3) osoba koja se ocenjuje je muškog pola ili 4) ženskog pola.

Primer: Vinjeta bez etikete muškog pola

„Za Marka se uglavnom misli da je vedra i srećna osoba. U društvu poznatih i bliskih ljudi, on lako izražava sopstvena osećanja i razmišljanja, a u grupi nepoznatih osoba Marko postaje napet. Sa svojom porodicom se uglavnom dobro slaže, kao i sa većinom drugih ljudi. Može se reći da on ima uobičajen život za svoje godine i da pronalazi solidnu ravnotežu između druženja i učenja.”

Sam tekst etikete glasio je: „Marko ide kod psihijatra”. Isti tekst je dat za vinjetu osobe ženskog pola (Jelena).

Upitnik

Tvrdnje:

1. Osećao/la bih se nelagodno da sedim u prevozu pored Marka.
2. Uznemiravalo bi me da od njega kupujem u prodavnici.
3. Bilo bi mi nelagodno da mu iznajmim stan.
4. Smetalo bi mi da budem na skupu (rođendan, proslava) na koji je i on pozvan.
5. Odbio/la bih da igram karte sa Markom.
6. Bilo bi mi neugodno da mu pričam o svojim privatnim problemima.
7. Negodovao/la bih da Marko postane moj prvi komšija.
8. Smetalo bi mi da on bude moj frizer.
9. Bilo bi mi nelagodno da radim u istom preduzeću sa njim.
10. Bilo bi mi nelagodno da sa Markom delim kancelariju na poslu.
11. Protivio/la bi se kad bi moja sestra želela da se uda za njega.
12. Psihički bi me opterećivalo prijateljstvo sa Markom.
13. Fizički bi me zamaralo prijateljstvo sa njim.
14. Druženje sa njim imalo bi negativan uticaj na moje mentalno zdravlje.

Odgovori su numerički vrednovani od 0 do 3 za svako pitanje: od 0 – ne stigmatizuje, do 3 – maksimalno stigmatizuje (po tipu četvorostepene Lykertove skale).

Statistička obrada podataka

Budući da su se neke od četrnaest tvrdnji u vezi sa vinjetom odnosile na lični aspekt, a druge na širi društveni aspekt stigmatizacije, izvršili smo faktorsku analizu (PAF – *Principal axis factoring*) kako bismo definisali šemu po kojoj se tvrdnje grupišu. Kategorizacijom tvrdnji na osnovu faktorske analize (vidi 14), šest tvrdnji (pod brojem 1, 2, 4, 5, 7, 9) svrstali smo u kategoriju *stigme pripisane u javnom kontaktu* sa subjektom iz vinjete, a osam (redni broj 3, 6, 8, 10–14) u kategoriju *stigme pripisane u ličnom kontaktu* sa subjektom.

Varijable

Pol osobe u vinjeti

Pol ispitanika

Stigma pripisana u socijalnoj interakciji

Stigma pripisana u ličnom kontaktu

Za procenu značajnosti razlike korišćen je Mann-Whitney U-test pomoću softverskog paketa SPSS 16.0. Prag statističke značajnosti definisan je na nivou $p < 0,05$. Korišćene su i metode klasične deskriptivne statistike.

Rezultati

1. Sociodemografske karakteristike ispitivanog uzorka studenata

Ženski pol je bio dominantan u uzorku: 68,8% ukupan je procenat studentkinja, to jest 66,8% u drugoj, a 70,3% u šestoj godini studija (**Tabela 1**).

Prosečna starost studenata u drugoj godini bila je 20,2 (SD=0,7) godina, a u šestoj 25,2 (SD=1,5) godina. Većina studenata poreklom je iz mesta čiji je ukupan broj stanovnika manji od 100.000 (u drugoj godini 59,2%, u šestoj 57,2% studenata). Među studentima je daleko veći broj onih koji su završili gimnaziju (63,5% među studentima druge godine i 82,2% među studentima šeste godine). Srednja prosečna ocena studenata druge godine bila je 8,00 (SD=0,94), a šeste 8,45 (SD=0,72).

2. Pol studenata i stigmatizacija

Pomoću poređenja pola studenata prema vinjeti sa psihijatrijskom etiketom i bez nje pokazano je da nema statistički značajne razlike ($p > 0,05$) kod studenata i studentkinja u stepenu stigmatizacije kada je uzeto u obzir svih 14 tvrdnji (**Tabela 2**).

Studentkinje statistički znatno više stigmatizuju osobe sa psihijatrijskom etiketom u ličnom kontaktu nego studenti ($p < 0,05$), dok se ta razlika ne uočava u tvrdnjama u vezi sa javnim interakcijama ($p > 0,05$).

Tabela 1. Prikaz sociodemografskih karakteristika uzorka
Table 1. Socio-demographic characteristics of the sample

		Godina studija/Year of study			
			II	VI	Ukupno/Total
Pol Gender	Muški/Male	N	70	80	150
		(%)	33,2%	29,7%	31,3%
	Ženski/Female	N	141	189	330
		(%)	66,8%	70,3%	68,8%
Starost/Age		$\bar{x} \pm SD$	20,2 \pm 0,7	25,2 \pm 1,5	
Mesto stanovanja Place of residence	>100.000	N	86	115	201
		(%)	40,8%	42,8%	41,9%
Broj stanovnika Number of inhabitants	<100.000	N	125	154	279
		(%)	59,2%	57,2%	58,1%
Srednja škola High school	Gimnazija/Grammar school	N	134	221	355
		(%)	63,5%	82,2%	74%
	Srednja medicinska/medical high school	N	77	48	125
		(%)	36,5%	17,8%	26%
Prosek ocena Average mark		Medijana Median	8	8,45	8

Tabela 2. Vinjeta - poređenje stavova studenata i studentkinja
Table 2. The vignette - the comparison of female and male student attitudes

Pol studenata Gender of students	Psihijatrijska etiketa/Psychiatric label	N	Ukupan skor stigmatizacije Total score of stigmatization	P
			Medijana/Median	
Muški Male	+	60	8,00	0,405
	-	90	8,00	
Ženski Female	+	189	10,00	0,147
	-	141	11,00	

Tabela 3. Vinjeta - poređenje studenata i studentkinja u odnosu na tvrdnje koje se odnose na privatni i javni kontakt (* p<0,05)
Table 3. The vignette - comparison of female and male students considering public and personal stigmatization (* p<0,05)

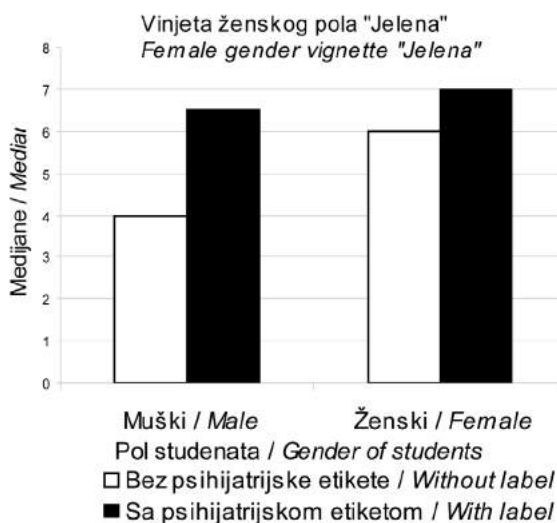
		Skor stigmatizacije The stigmatization score				
		U privatnom kontaktu/Personal stigmatization		U javnom kontaktu/Public stigmatization		
Pol studenata Gender of students	Psihijatrijska etiketa/Psychiatric label	N	Medijana Median	P	Medijana Median	P
Muški Male	+	60	6,5	0,137	3	0,259
	-	90	6,5		1	
Ženski Female	+	189	7	0,026*	2	0,600
	-	141	8		2	

3. Stigmatizacija prema polu osobe u vinjeti Na **grafikonima 1 i 2** prikazan je odgovor studenata koji se odnosi na šest tvrdnji iz kategorije pripisivanja stigme u ličnom kontaktu. Studentkinje su statistički znatno više stigmatizovale osobu muškog pola koja se psihijatrijski leči (p<0,05) (**Grafikon 1**). Studenti su statistički znatno više stigmatizovali osobu ženskog pola koja se psihijatrijski leči (p<0,05) (**Grafikon 2**).



Grafikon 1. Stigmatizacija u privatnom kontaktu: muški pol u vinjeti (* p<0,05)

Graph 1. Personal stigmatization: male gender in vignette (*p<0.05)



Grafikon 2. Stigmatizacija u privatnom kontaktu: ženski pol u vinjeti (* p<0,05)

Graph 2. Personal stigmatization: female gender in vignette (*p<0.05)

Kada je u pitanju pripisivanje stigme u javnosti, statistička značajnost se ne uočava ni u jednom od poređenih parametara (p>0,05).

Diskusija

Znatna razlika kod studenata i studentkinja u stepenu stigmatizacije osoba sa psihijatrijskom etiketom ne uočava se kada se analizira stigmatizacija uopšte. Međutim, studentkinje statistički znatno više stigmatizuju osobe koje „odlaze kod psihijatra” nego studenti kada se posmatra stigmatizacija u ličnom kontaktu. Razlika u sti-

gmatazaciji prema polu ne uočava se u tvrdnjama koja se tiču interakcija u javnosti.

Da stigmatizacija postoji u nekom stepenu kod oba pola bilo je očekivano, međutim u većini dosad publikovanih radova taj pol je bio muški. Griffiths sa saradnicima navodi da odrasli muškarci u Australiji stigmatizuju u većoj meri nego žene, dok Crisp i saradnici navode slično za Veliku Britaniju [12,13]. U studiji Chandra i saradnika navodi se da dečaci u pubertetu stigmatizuju više od devojčica [17]. Međutim, postoje i studije u kojima je ženski pol taj koji ispoljava veću socijalnu distancu prema osobama koje imaju mentalne poremećaje [18,19]. U manjem broju radova navodi se da pol osobe nema važnu ulogu u procesu stigmatizacije [20].

Aktuelna studija ukazuje i na činjenicu da se stigmatizacija intenzivira sa stepenom bliskosti koji odnos iziskuje. Tačnije, pri ocenjivanju tvrdnji koje opisuju dalju socijalnu interakciju, razlika u stepenu stigmatizacije kod studenata i studentkinja se ne uočava. U istoj grupi pitanja, ali poredeći pol osobe iz vinjete sa psihijatrijskom etiketom i bez nje, takođe se ne uočava statistički značajna razlika između studenta i studentkinja. Bitna razlika među polovima studenata i ispitivanog subjekta ispoljava se u tvrdnjama koja se tiču stigme pripisane u privatnim interakcijama i to tako što i studenti i studentkinje manje stigmatizuju osobe svog pola koje „odlaze kod psihijatra”, dok su prema osobi suprotnog pola skloniji diskriminaciji.

Podatak da kod studenata stigmatizacija raste sa potrebnim stepenom intimnosti podržavaju i rezultati drugih studija koje su uključile studente medicine [4,8]. Međutim, ima i suprotnih podataka u kojima studenti medicine manje stigmatizuju u ličnom kontaktu u odnosu na šire socijalne interakcije [5]. Autor objašnjava ovaj nalaz činjenicom da studenti intimno imaju manje negativan stav od onog koji pokazuju, ali da usled potrebe za socijalnom pripadnošću i priznanjem prikazuju sebe u svetlu u kome misle da bi većina htela da ih vidi. Važnost aktuelnog rada je i u tome što je analiziran pol osobe sa psihijatrijskom etiketom kao faktor koji doprinosi stigmatizaciji, što u dostupnoj literaturi uglavnom nije analizirano. Međutim, navedeni pristup daje interesantne rezultate. Jedinstvena studija Wirtha i saradnika pokazala je da su kada se osobi ženskog pola iz vinjete pripiše psihijatrijsko oboljenje koje se češće javlja kod žena (depresija) ili muškoj osobi iz vinjete psihijatrijsko oboljenje koje je češće kod muškaraca (alkoholizam), ispitanici oba pola bili

skloniji stigmatizaciji, dok je etiketiranje bilo ređe kada je osobi pripisano psihijatrijsko oboljenje netipično za dati pol. Autor je nalaz objasnio činjenicom da je manje verovatno da će psihijatrijsko oboljenje netipično za dati pol biti shvaćeno kao pravi mentalni poremećaj [21].

U aktuelnoj studiji većina studenata je ženskog pola (68,8%). Takav procenat još jednom potvrđuje hipotezu feminizacije medicine kao profesije, a samim tim i veći procenat žena u svim specijalizacijama, pa i u psihijatriji. Pitanje je da li je medicina danas toliko humana profesija da stoga privlači osobe ženskog pola od kojih se očekuje naglašena humanost ili je feminizacija medicine odraz drugih, prvenstveno socioekonomskih uticaja u XXI veku. Ova vrsta pitanja pokreće mnoga sociološka, kulturološka i filozofska razmatranja, pa stoga prevazilazi okvire aktuelnog rada. Aktuelnim radom želeli smo da skrenemo pažnju na verovatnoću da će u našoj sredini studentkinje medicine praviti veću distancu prema osobama sa potencijalnim mentalnim poremećajima nego studenti medicini i da se navedeni fenomen može primetiti i u drugim sredinama.

Stigmatizacija osoba koje se psihijatrijski leče globalni je fenomen koji obeleženo pojedincu ugrožava partnerstvo, prijateljstvo, rad i stvaranje, koji otvara pitanje humanosti savremenog društva i preispituje usvojene sisteme vrednosti. Kako su studenti medicine važna ciljna grupa u programima planiranja redukcije diskriminacije osoba sa duševnim tegobama, smatramo da smo aktuelnom studijom pružili bitne informacije koje će biti od koristi u borbi sa stigmom.

Zaključak

Aktuelnim radom pokazano je da studentkinje, za razliku od studenata, više stigmatizuju osobe sa psihijatrijskom etiketom, i to u domenu ličnih interakcija, dok se u kontekstu pripisivanja stigme u širim socijalnim interakcijama one predstavljaju isto kao i suprotni pol, to jest neutralno. Rezultati pokazuju i da stigmatizacija raste sa stepenom intimnosti koji relacija zahteva, kao i da studenti i studentkinje manje stigmatizuju osobe svog pola koje imaju mentalni poremećaj, dok su prema osobi suprotnog pola koja „odlazi kod psihijatra” skloniji diskriminaciji.

Ovo je prva studija koja je odvojeno analizirala stigmatizaciju prema polu i tipu interakcije sa subjektom i pružila informacije bitne za prepoznavanje, razumevanje i borbu sa stigmom.

Literatura

1. Thornicroft G, Rose D, Kassam A, Sartorius N. Stigma: ignorance, prejudice or discrimination? *Br J Psychiatry* 2007;190:192-3.
2. Nedić A, Zivanović O, Lisulov R, Vucković N, Knezević A, Soldatović-Stajić B, et al. Current issues in psychiatry. *Med Pregl* 2007;60(11-12):637-41.
3. Pinfold V, Toulmin H, Thornicroft G, Huxley P, Farmer P, Graham T. Reducing psychiatric stigma and discrimination: evaluation of educational interventions in UK secondary schools. *Br J Psychiatry* 2003;182:342-6.

4. Ogunsemi OO, Odusan O, Olatawura MO. Stigmatising attitude of medical students towards a psychiatry label. *Ann Gen Psychiatry* 2008;7(15):1-4.
5. Roberts LM, Wiskin C, Roalfe A. Effects of exposure to mental illness in role-play on undergraduate student attitudes. *Fam Med* 2008;40(7):477-83.
6. Chung KF, Chen EY, Liu CS. University student's attitudes towards mental patients and psychiatric treatment. *Int J Soc Psychiatry* 2001;47(2):63-72.
7. Adewuya AO, Makanjuola RO. Social distance towards people with mental illness amongst Nigerian university students. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2005;40(11):865-8.
8. Stojiljkovic DJ, Music M, Munjiza A, Jasovic-Gasic M, Totic-Poznanovic S, Maric NP. Da li su studenti Medicinskog fakulteta skloni stigmatizaciji osoba koje se javljaju psihijatru? *Med Podml* 2009;60(1-2):77-82.
9. Schomerus G, Matschinger H, Angermeyer MC. The stigma of psychiatric treatment and help-seeking intentions for depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009;259(5):298-306.
10. Lembke A. Why is this special issue on women's professional development in psychiatry necessary? *Acad Psychiatry* 2004;28(4):275-7.
11. Nedić O, Belkić K, Filipović D, Jocić N. Gender as a key effect modifier of the relationship between physician work stressors and the acquired cardiovascular disorders. *Med Pregl* 2008; 61(7-8):343-9.
12. Griffiths KM, Christensen H, Jorm AF. Predictors of depression stigma. *BMC Psychiatry* 2008;8:25.
13. Crisp A, Gelder M, Goddard E, Meltzer H. Stigmatization of people with mental illnesses: a follow-up study within the Changing Minds campaign of the Royal College of Psychiatrists. *World Psychiatry* 2005;4(2):106-3.
14. Corrigan PW, Watson AC. The stigma of psychiatric disorders and the gender, ethnicity, and education of the perceiver. *Community Ment Health J* 2007;43(5):439-57.
15. Maric N, Jasovic-Gasic M, Lecic-Tosevski D. Has psychiatry become a female profession? *Eur Psychiatry* 2008;23:S385.
16. King M, Dinos S, Shaw J, Watson R, Stevens S, Passetti F, et al. The stigma scale: development of a standardized measure of the stigma of mental illness. *Br J Psychiatry* 2007;190:248-54.
17. Chandra A, Minkovitz CS. Stigma starts early: gender differences in teen willingness to use mental health services. *J Adolesc Health* 2006;38(6):754.e1-8.
18. Lauber C, Nordt C, Falcató L, Rossler W. Factors influencing social distance toward people with mental illness. *Community Ment Health J* 2004;40(3):265-74.
19. Chowdhury AN, Sanyal D, Dutta SK, Banerjee S, De R, Bhattacharya K, et al. Stigma and mental illness: pilot study of laypersons and health care providers with the EMIC in rural West Bengal, India. *Int Med J* 2000;7:257-60.
20. Pyne JM, Kuc EJ, Schroeder PJ, Fortney JC, Edlund M, Sullivan G. Relationship between perceived stigma and depression severity. *J Nerv Ment Dis*. 2004;192:278-83.
21. Wirth JH, Bodenhausen GV. The role of gender in mental-illness stigma: a national experiment. *Psychol Sci* 2009;20:169-73.

Summary

Introduction

The two types of stigmatization are social stigma, which includes discrimination, underestimation and distance in various social circumstances and personal stigma, which includes private relation i.e. a contact in person with stigmatized subject. Majority of recent publications has shown gender asymmetry in stigmatization (mostly indicating male predominance in stigmatizing processes), whereas the opposite data can be also found in some publications. The present study was aimed at exploring the relation of students' gender with their tendency to stigmatize subjects visiting a psychiatrist and at analyzing whether the gender influences the process of stigmatization.

Material and methods

The survey included 523 students (227 on the second and 296 on the sixth year of School of Medicine, University of Belgrade). The instrument consisted of a vignette with questionnaire (14

items). Four versions of vignette were distributed: with/without "label" and male/female subject in the vignette.

Results

A more personal stigmatization was evident in the female students ($p < 0.05$), while no gender-differences existed in social stigmatization ($p > 0.05$). The stigmatization positively correlated with the intimacy of student's relation with the subject going to a psychiatrist. A higher rate of stigmatization was evident if the vignette was showing a person of the opposite gender.

Discussion and conclusion

This is a unique study which analyzes separately the gender of a stigmatizing subject versus the subject being stigmatized and types of stigmatization. The data obtained should contribute to recognizing, understanding and controlling the widespread problem of stigma.

Key words: Stereotyping; Psychiatry; Students; Male; Female; Sex Factors; Questionnaires

Rad je primljen 22. VI 2009.

Prihvaćen za štampu 25. VIII 2009.

BIBLID.0025-8105(2010):LXIII:9-10:638-642.

Klinički centar Niš, Niš
Klinika za plućne bolesti i tuberkulozu Knez Selo

Originalni naučni rad
Original study
UDK 616.24-006.6-06:616-022
DOI: 10.2298/MPNS1010643R

INFEKTIVNE KOMPLIKACIJE KOD PACIJENATA SA KARCINOMOM PLUĆA *INFECTIVE COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH LUNG CANCER*

Milan RANČIĆ, Lidija RISTIĆ i Ivana STANKOVIĆ

Sažetak – Cilj rada je bila analiza lokalizacije, vrste i tipa infekcije koje se javljaju kod bolesnika sa karcinomom bronha na bolničkom lečenju. Analizirani su klinički podaci hospitalizovanih pacijenata sa karcinomom pluća na Klinici za plućne bolesti i tuberkulozu u Knez Selu za period od januara 2002. godine do decembra 2007. godine. Najveći broj pacijenata (1296, to jest 75,9%) imao je nemikrocelularni karcinom pluća. Kod 1708 pacijenata sa plućnim karcinomom registrovane su 773 febrilne epizode, to jest 687 stanja infekcije. Većina infekcija registrovana je na traheobronhijalnom stablu (60,9%). Mikrobiološku potvrdu infekcije imalo je 38% infektivnih stanja. Predominantne gram-pozitivne bakterije bile su *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus spp.*, a od gram-negativnih *Escherichia coli* i *Haemophilus influenzae*. Signifikantno bolji terapijski odgovor na antibiotike utvrđen je u grupi bolesnika gde je izolovan mikrobiološki uzročnik ($p < 0,05$). Predominantna lokalizacija infekcije kod pacijenata sa karcinomom pluća je traheobronhijalno stablo bez signifikatne razlike učestalosti između gram-negativne i gram-pozitivne flore.

Glavne reči: Karcinom pluća; Infekcija + komplikacije; Proena telesne temperature; Gram-pozitivne bakterije; Gram-negativne bakterije; Traheja + patologija; Bronhi + patologija

Uvod

U evoluciji neoplastičnih plućnih oboljenja vrlo često se registruju infekcije. Simptomi infekcije se često pogrešno interpretiraju kao specifična tumorska simptomatologija ili se zanemaruju. Kod pacijenata obolelih od plućnog karcinoma, koji karakteriše visok mortalitet, oko 50% infekcija ima smrtni ishod, što je učestaliji uzrok smrti nego organska insuficijencija (25% obolelih) ili karcinomatosa (10%) obolelih [1,2]. Infekcije traheobronhijalnog stabla javljaju se u 9,5% do 84% obolelih od karcinoma pluća [3,4].

Infekcije kod obolelih od karcinoma pluća mogu imati uticaja na evoluciju i tok bolesti, odgovor na terapiju, kvalitet života i preživljavanje. Infektivne komplikacije osnovne neoplastične bolesti redukuju prosečno preživljavanje [5]. Ipak, nije uočena statistički značajna razlika u preživljavanju pacijenata sa mikrocelularnim karcinomom pluća koji imaju infekciju u odnosu na one bez infekcije [6].

Kod pacijenata sa neoplazmama pluća veći je broj predisponirajućih faktora za nastanak infekcija: opstrukcija disajnih puteva, poremećen mukocilijarni klirens, pridružena hronična opstruktivna bolest pluća, imunodeficijencija i lekovima i radioterapijom indukovana neutropenija [7–9]. Savremeni hemioterapijski protokoli u znatnoj meri ispoljavaju i hematološku toksičnost, što predstavlja kontinuirani rizik za nastanak infekcija.

Spektar mikrobioloških uzročnika infekcija kod pacijenata sa karcinomom pluća nije u potpunosti poznat niti je stalan. U stanjima značajne indukovane imunosupresije citostaticima i kortikoterapijom dominiraju infekcije izazvane gram-negativnim uzročnicima (*Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*), ali i anaerobni uzročnici koji uzrokuju

plućni apseces, nekrotizujuću pneumoniju i opstruktivni pneumonitis. *Streptococcus pneumoniae* je najznačajniji gram-pozitivni uzročnik koji izaziva kod ovih bolesnika plućne infektivne komplikacije. Cilj rada je bio izvršiti analizu infektivnih komplikacija i febrilnih stanja kod hospitalizovanih pacijenata sa karcinomom pluća radi utvrđivanja osnovnih karakteristika infekcija (lokalizacija, predisponirajući faktori, patogeni uzročnici, tok bolesti i uspeh lečenja).

Materijal i metode

Izvršena je retrospektivno-prospektivna analiza kliničkih podataka pacijenata sa karcinomom pluća koji su u periodu od 1. januara 2002. godine do 31. decembra 2007. hospitalizovani na Klinici za plućne bolesti i tuberkulozu Kliničkog centra u Nišu. Praćene su kliničke karakteristike pacijenata: pol, histološki tip karcinoma, tip primenjene terapije i evolucija bolesti.

Na osnovu analize anamnestičkih podataka, kliničkog nalaza i laboratorijskih analiza pacijenti su razvrstani u odnosu na predisponirajuće faktore infekcije. Predisponirajućim faktorima za infekciju su smatrani: primena kortikosteroida, neutropenija (broj granulocita $< 1000/\text{mm}^3$), pleuralna punkcija, stacionarna intravenska igla duže od 2 dana i primena citostatske hemioterapije i/ili radioterapije.

Dijagnoza infekcije je postavljena na osnovu kliničkih znakova infekcije i/ili na osnovu izolacije patogenog mikrobiološkog uzročnika sa mesta infekcije. Infekcija je definisana kao stanje gde postoje klinički, laboratorijski i radiološki jasni znaci infekcije ili stanje kod koga postoji povoljan odgovor na empirijsku antibiotsku terapiju ili stanje kod koga ne postoji drugi jasan razlog febrilnosti osim infekcije.

Skraćenice

HOBP – hronična opstruktivna bolest pluća
 COPD – chronic obstructive pulmonary disease

Kolekcija bioloških uzoraka vršena je sa mesta lokalizacije suspektne ili evidentne infekcije. U slučajevima težih infekcija pluća uzorak za mikrobiološke analize dobijen je fiberbronhoskopskim ispiranjem bronhijalnog stabla ili bronhoalveolarnom lavezom. Najmanje dva uzorka venske krvi uzimana su za hemokulture, od koji jedan obavezno u vreme skoka telesne temperature. Pleuralni punktati je zasejavan na odgovarajuće podloge neposredno posle izvršene pleuralne punkcije. Za identifikaciju uzročnika infekcija grla, nosa i usne duplje korišćeni su brisevi nosa i grla, ili sekret iz nosa, brisevi jezika i sluznice usne duplje.

Binarne varijable testirane su na značajnost razlika χ^2 testom uz Yatesovu korekciju, Mantel-Haenszelovim testom ili Fisherovim testom egzaktne verovatnoće na nivou statističke značajnosti $p < 0,05$.

Rezultati

Od januara 2002. do kraja decembra 2007. godine na Odeljenju za dijagnostiku i terapiju karcinoma pluća Klinike za plućne bolesti i tuberkulozu u Knez Selu obavljeno je 4706 hospitalizacija pacijenata sa suspektnim ili dokazanim tumorom pluća, to jest hospitalizovano je ukupno 2015 pacijenata radi dijagnostike i terapije maligne bolesti. Klinički i/ili histopatološki malignitet verifikovan je kod ukupno 1708 pacijenata, to jest kod 84,7% hospitalizovanih pacijenata (**Tabela 1**).

Tabela 1. Febrilne epizode i infekcije u ispitivanoj populaciji
Table 1. Febrile episodes and infections in study population

Broj hospitalizacija Number of hospitalizations	Broj pacijenata Number of patients	Muški pol (m) Male (m)	Ženski pol (ž) Female (f)	Odnos m/ž Ratio m/f	Primena hemioterapije Use of chemotherapy	Primena radioterapije Use of radiotherapy
A	B	C	D	E	F	
4706	2015	1688	327	5,2	939	646
4706	2015	1708	773	687	86	
D/A %	D/B %	D/C %	E/A %	E/B %	E/C %	F/D %
16,4	38,4	45,3	14,6	40,2	88,9	11,1

A – broj hospitalizacija/A- number of hospitalizations; B – broj hospitalizovanih pacijenata/B- number of hospitalized patients; C – broj pacijenata sa karcinomom pluća/C- number of patients with lung cancer; D – broj febrilnih epizoda/D- number of febrile episodes; E – broj infekcija/E- number of infections; F – broj febrilnih stanja bez infekcije/F- number of febrile episodes without infections

Najveći broj bolesnika (75,9%) imao je nemikrocelularni karcinom pluća (**Tabela 2**).

Febrilne epizode registrovane su kod 38,4% hospitalizovanih pacijenata, to jest kod 45,3% pacijenata sa dokazanim malignim tumorom. Različiti tipovi infektivnih komplikacija dokazani su kod 687 (40,2%) pacijenata. Infekcija je bila razlog febrilnog stanja kod 88,9% pacijenata (**Tabela 1**).

Najučestaliji faktor rizika za nastanak infekcija bila je hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) (65,2%) i primena kortikosteroida (52,5%). Udruže-

Tabela 2. Histološki tip tumora

Table 2. Histological type of tumours

Nemikrocelularni karcinom Non-small cell lung cancer	Mikrocelularni karcinom Small cell lung cancer	Mešoviti tip Mixed type	Nepoznata histologija Unknown histology	Mezoteliom Mesothelioma	Zbir Total
1296	357	17	31	7	1708
75,9%	20,9%	1,0%	1,8%	0,4%	84,8%

nost infekcija i HOBP verifikovana je kod 43,1% pacijenata sa infekcijama, dok je udruženost infekcija i primene kortikoterapije registrovana kod 54,3% pacijenata sa infekcijama, što je značajno češće u odnosu na sve druge predisponirajuće faktore ($p < 0,001$). Febrilnost uz neutropeniju registrovana je kod 14 pacijenta (2% od ukupnog broja pacijenata sa infekcijama), što čini 24,6% od ukupnog broja neutropeničnih pacijenata. Infektivne komplikacije značajno su češće dijagnostikovane kod pacijenata koji su primali citostatsku hemioterapiju nego kod onih koji su primali radioterapiju (30,9% prema 14,1%, $p < 0,001$).

Tabela 3. Lokalizacija infekcija

Table 3. Localisation of infections

Respiratorne Respiratory	Digestivne Digestive	Kožne Skin	Simusitis, usna duplja Sinusitis, mouth	Bakterijemija Bacteremia	Genitourinarne Genitourinary	Ukupno/Total
418	39	47	59	8	127	687
60,9%	5,7%	6,9%	8,6%	1,2%	18,5%	100%

Signifikantno najveći broj infektivnih komplikacija dijagnostikovanih je na respiratornom traktu. Akutni bronhitis, egzacerbacija infekcije u sklopu HOBP, pneumonija, apsces i nekrotizujuća pneumonija verifikovani su kod 60,9% pacijenata sa infekcijama ($p < 0,001$), dok su infekcije gornjih delova disajnih puteva utvrđene kod 8,6% od ukupnog broja infektivnih komplikacija, što se po učestalosti ne razlikuje statistički značajno od učestalosti digestivnih i kožnih infekcija ($p > 0,05$). Učestalost infekcija urinarnog sistema (18,5%) bila je značajno manja od učestalosti respiratornih infekcija, ali veća od učestalosti javljanja infekcija drugih lokalizacija ($p < 0,001$) (**Tabela 3**). Respiratorne infekcije bile su značajno češće udružene sa HOBP (65,07% respiratornih infekcija, $p < 0,01$ i 27,6% od ukupnog broja pacijenata sa HOBP, $p < 0,001$) i sa stanjem bez neutropenije (95,9%, $p < 0,001$).

Infekcije urogenitalnog sistema značajno su bile češće u grupi bolesnika sa hospitalizacijom dužom od 5 dana (64,6%, $p < 0,05$), ali nema značajne razlike u učestalosti kožnih infekcija u odnosu na dužinu hospitalizacije ($p > 0,05$) (**Tabela 4**).

Tabela 4. Uticaj faktora rizika na ispoljavanje infekcija
Tabela 4. Influence of risk factors on manifestations of infections

p < 0,001	Sa HOBP With COPD	Bez HOBP Without COPD
Sa respiratornom infekcijom With respiratory infection	272	146
Bez respiratorne infekcije Without respiratory infection	712	578
	≤ 5 dana u bolnici ≤ 5 days in hospital	≥ 6 dana u bolnici ≥ 6 days in hospital
Sa urinarnom infekcijom (p<0,05)/With urinary infection	45	82
Sa kožnom infekcijom (p>0,05)/With skin infection	17	30

Mikrobiološki uzročnik izolovan je kod 261 (38,0%) pacijenta sa plućnim karcinomom. Najuspešnija izolacija uzročnika bila je kod infekcija gornjih disajnih puteva i usne duplje (83,1%, p<0,001), a potom kod urinarnih infekcija (56,7%). Analizom izolovanog spektra mikrobioloških uzročnika kod pacijenata sa respiratornim infekcijama nije utvrđena statistički signifikantna razlika učestalosti gram-pozitivne u odnosu na učestalost gram-negativne flore (42,4% prema 43,4%, p> 0,05) (Tabela 5).

Tabela 5. Izolovani uzročnici zavisno od mesta infekcije
Table 5. Documented pathogens based on the site of infection

Vrsta infekcije/ uzročnika Type of infection/ agents	Respiratorna Respiratory	Digestivna Digestive	Kožna Skin	Simusitis, usta Sinusitis, mouth	Bakterijemija Bacteremia	Urinarna Urinary	Zbir Total	%
<i>S. pneumoniae</i>	23				5		28	10,7
<i>Streptococcus spp.</i>	14		6	9			29	11,1
<i>Staphyl. aureus</i>	5		4	31	1		41	15,7
<i>Haemophilus infl.</i>	14			9	2		25	9,6
<i>Mycobacterim tb</i>	7						7	2,7
<i>E. coli</i>		4				47	51	19,5
<i>P. aeruginosa</i>	19						19	7,3
<i>Enterobacter</i>		5				4	9	3,4
<i>Klebsiella</i>	3					1	4	1,5
<i>Proteus</i>	3	5				12	20	7,7
<i>Serratia</i>	4					8	12	4,6
<i>Candida</i>	6	6	3				15	5,7
<i>Aspergillus</i>	1						1	0,4
Broj pozitivnih nalaza/Number of positive findings	99	20	13	49	8	72	261	
% pozitivnih nalaza % of positive findings	23,7	51,3	27,7	83,1	100,0	56,7	38,0	

Kod pacijenata sa kliničkim znacima infekcije bez izolacije mikrobiološkog agensa povoljan odgovor na primenu antibiotika registrovan je kod 328 pacijenata (to jest kod 77% svih pacijenata sa negativnim mikrobiološkim nalazom), dok je u grupi pacijenata sa dokazanim mikrobiološkim uzročnikom povoljan terapijski odgovor na antibiotike postignut u 84,7%. Utvrđena je signifikantna razlika u ispoljenosti povoljnog terapijskog odgovora u odnosu na status izolacije uzročnika (p<0,001) (Tabela 6).

Tabela 6. Terapijski odgovor
Table 6. Therapeutic response

P < 0,05	Izolovan uzročnik Documented pathogen	Nije izolovan uzročnik Non documented pathogen
Uspešna terapija Successful therapy	221	328
Neuspešna terapija Unsuccessful therapy	40	98

Diskusija

Mali broj pulmoloških onkoloških studija posvećuje pažnju problematici infekcija i infektivnih komplikacija kod pacijenata sa plućnim karcinomom. Ova problematika je važna kako sa aspekta primene adekvatne terapije tako i sa aspekta studije etiopatogeneze, jer postoje zapažanja da infekcije nekim uzročnicima, kao što je *Chlamidia pneumoniae*, povećava rizik za nastanak karcinoma pluća [10]. Iako postoji saglasnost da je traheobronhijalno stablo predominantno najčešća lokalizacija infekcije [4–6,11], znatno se razlikuju izveštaji o učestalosti infekcija, koja se kreće od 34,3% [11] pa do 56% [12]. Nagata i saradnici su na autopsijskom materijalu utvrdili zastupljenost infekcija na plućima kod pacijenata sa karcinomom pluća u 38,4% [13]. Osim toga, infekcije respiratornog trakta važan su faktor uspeha resekcione hirurgije kod obolelih od karcinoma pluća [14,15]. Perioperativne bronhijalne kolonizacije predstavljaju nezavisni prediktor postoperativne infekcije, koja je, ako postoji, praćena mortalitetom 22–67% [16].

U ispitivanoj populaciji pacijenata sa karcinomom pluća utvrđena je velika učestalost respiratornih infekcija (60,9%). Hronična opstruktivna bolest pluća bila je najčešći predisponirajući faktor za infektivne komplikacije (utvrđena kod 65,2% pacijenata sa karcinomom pluća), ali je bila udružena sa ispoljenim infekcijama kod 43,1% pacijenata. Ukoliko se posmatraju samo pacijenti sa respiratornim infekcijama, zapaža se signifikantno viša učestalost infekcija u grupi pacijenata sa HOBP u odnosu na one bez HOBP (27,6% prema 20,2%, p<0,001), što potvrđuje zapažanja da HOBP kod ove populacije pacijenata predstavlja ozbiljan faktor rizika za nastanak infekcija [12]. Kortikosteroidna terapija je drugi predisponirajući faktor po učestalosti i značaju u posmatranoj populaciji.

U ispitivanoj populaciji registrovana je niska stopa mikrobiološke verifikacije uzročnika (svega 38%), što je niže u odnosu na druge studije [12,17]. Razlike su utvrđene i u odnosu na mikrobiološki spektar uzročnika. Dok u drugim studijama ističu predominantnu zastupljenost gram-negativnih bakterija (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) [17,18], u ispitivanoj populaciji nije utvrđena signifikantna razlika učestalosti gram-negativne i gram-pozitivne flore. Kod pacijenata sa karcinomom pluća, a posebno u stanjima neutropenije, gram-negativne bakterije predstavljaju glavne uzročnike bakterijemije, ali je sve veći značaj i gram-pozitivne flore [7,9,19,20]. Razlog ovj

pojavi je sve veća upotreba stacionarnih venskih katetera i igala, nekritična primena antibiotika i nekontrolisana primena citostatske terapije.

Imunosupresija koju izaziva tumor i antikancerski tretman pogoduju razvoju nespecifične, ali i tuberkulozne infekcije [21]. Nagata i saradnici su izvestili da za razvoj tuberkulozne infekcije kod obolelih od karcinoma pluća veći značaj ima supresija imuniteta kortikosteroidima nego konkomitantna limfocitopenija [9].

Kod pacijenata sa karcinomom pluća može se beležiti povoljan klinički tok i posle primene citostatske terapije iako su postojale teške infektivne komplikacije, kao što su plućni apsces ili empijem pleure [5, 8]. U ispitivanoj populaciji pacijenata, u odnosu na primenjeni modalitet onkološkog lečenja, utvrđena

je signifikatno češća pojava infekcija kod pacijenata lečenih citostatskom hemioterapijom.

Zaključak

Rezultati analize febrilnih stanja i infekcije kod bolesnika sa karcinomom pluća ukazuju na to da su respiratorne infekcije najučestalija infektivna komplikacija maligne bolesti. Nije utvrđena signifikantna razlika u učestalosti gram-pozitivnih i gram-negativnih uzročnika infekcija traheobronhijalnog stabla. Hronična opstruktivna bolest pluća bila je najučestalije zastupljen predisponirajući faktor za nastanak infekcija, a signifikatno bolji uspeh primenjenog antibiotskog lečenja zabeležen je u grupi pacijenata sa izolovanim mikrobiološkim agensom.

Literatura

- Inagaki J, Rodriguez V, Bodey GP. Proceedings: causes of death in cancer patients. *Cancer* 1974;33:568-73.
- Maksimović N, Spanopoulos K. Descriptive-epidemiological characteristics of lung cancer in Serbia. *Med Pregl*. 2008; 61(1-2):16-21.
- Klastersky J. Les complications infectieuses du cancer bronchique. *Rev Mal Respir* 1998;15:451-9.
- Brambilla C, Romand P, Vanderkerckhove C, Moro D. Infection respiratoire et cancer bronchique. *Rev Mal Respir* 1992; 9(1 Suppl): R49-R52.
- Perlin E, Bang KM, Shah A, Hursey PD, Whittingham WL, Hashmi K, et al. The impact of pulmonary infections on the survival of lung cancer patients. *Cancer* 1990;66:593-6.
- Hansen SW, Aabo K, Osterlind K. Lung abscess in small cell carcinoma of the lung during chemotherapy and corticosteroids: an analysis of 276 consecutive patients. *Eur J Respir Dis* 1986;68:7-11.
- Paul M, Yahav D, Fraser A, et al. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2006;57(2):176-89.
- Segal BH, Freifeld AG, Baden LR, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008;6(2):122-74.
- Bow EJ, Rotstein C, Noskin GA, et al. A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2006;43:447-59.
- Littman AJ, White E, Jackson LA, Thornquist MD, Gaydos CA, Goodman GE, et al. Chlamydia pneumoniae infection and risk of lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(10):1624-30.
- Putinati S, Trevisani L, Gualandi M, Guerra G, Rossi MR, Sartori S, et al. Pulmonary infections in lung cancer patients at diagnosis. *Lung Cancer* 1994;11:243-9.
- Berghmans T, Sculier JP, and Klastersky JA. Prospective study of infections in lung cancer patients admitted to the hospital. *Chest* 2003;124:114-20.
- Nagata N, Nikaido Y, Kido M, Ishibashi T and Sueishi K. Terminal pulmonary infections in patients with lung cancer. *Chest* 1993;103:1739-42.
- Mandell LA, Wunernik RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44:S27-72.
- Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.
- Belda J, Cavalcanti M, Ferrer M, Serra M, Puig de la Bellacasa J, Canalis E, et al. Bronchial colonization and postoperative respiratory infections in patients undergoing lung cancer surgery. *Chest* 2005;128:1571-9.
- Remiszewski P, Słodkowska J, Wiatr E, Zych J, Radomski P, Rowińska-Zakrzewska E. Fatal infection in patients treated for small cell lung cancer in the Institute of Tuberculosis and Chest Diseases in the years 1980-1994. *Lung Cancer* 2001;31:101-11.
- Bandak SI, Turnak MR, Allen BS, Bolzon LD, Preston DA, Bouchillon SK, et al. Antibiotic susceptibilities among recent clinical isolates of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from fifteen countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:55-60.
- Johansson PJ, Sternby E, Ursing B. Septicemia in granulocytopenic patients: a shift in bacterial etiology. *Scand J Infect Dis* 1992;24(3):357-60.
- Klastersky J, Zinner SH, Calandra T, Gaya H, Glauser MP, Meunier F, et al. Empiric antimicrobial therapy for febrile granulocytopenic cancer patients: lessons from four EORTC trials. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24(1 Suppl):S35-S45.
- Adzić T. Pulmonary tuberculosis in patients with hematological malignancies. *Med Pregl* 2004;57(Suppl 1):65-8.

Summary

Introduction

This study was aimed at analyzing the site, kind and type of infection which develop in patients having lung cancer at hospital treatment.

Material and methods

Clinical data of the patients hospitalized for lung cancer were analyzed at the Clinic for Lung Diseases and Tuberculosis in Knez Selo in the period from January 2002 till December 2007. A great number of patients (1296-75.9%) had non-small cell lung

cancer. In 1708 patients with lung cancer, 773 febrile episodes were recorded, i.e. 687 states of infections.

Results

Most of the infections were recorded in the tracheobronchial tree (60.9%). The infection was confirmed microbiologically in 38% of infectious states. Predominant Gram positive pathogens were *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus*, but among Gram negative pathogens there were *Escherichia coli* and *Haemophilus influenzae*.

Discussion

A significantly better therapy response to antibiotics was found in the group of patients where microbiological agents were isolated ($p < 0.05$). The predominant site of infection in the patients with lung cancer is the tracheobronchial tree without a significant difference between frequency of Gram positive and Gram negative pathogens.

Key words: Lung Neoplasms; Infection + complications; Body Temperature Changes; Gram-Positive Bacteria; Gram-Negative Bacteria; Trachea + pathology; Bronchi + pathology

Rad je primljen 11. III 2008.

Prihvaćen za štampu 18. III 2008.

BIBLID.0025-8105;(2010):LXIII:9-10:643-647.

Visoka zdravstvena škola strukovnih studija, Beograd¹
 Medicinski fakultet, Kragujevac²
 Vojnomedicinska akademija, Beograd
 ORL klinika, Funkcijska dijagnostika³

Originalni naučni rad
Original study
 UDK 616.28-004-089.168
 DOI: 10.2298/MPNS1010648T

STANJE SLUHA I TINITUSA PRE I POSLE LEČENJA OTOSKLEROZE

CONDITION OF HEARING SENSE AND TINNITUS BEFORE AND AFTER THE TREATMENT OF OTOSCLEROSIS

Negra TERZIĆ¹, Vladimir LJ. JAKOVLJEVIĆ², Nada MILANOVIĆ³, Violeta JAĆIMOVIĆ³
 i Ljubica ŽIVIĆ²

Sažetak – Otosklerozu je progresivno osteodistrofično oboljenje koštane kapsule labirinta koje dovodi do fiksacije stapesa i najčešće do nagluposti konduktivnog tipa. Mikrohirurško lečenje primenom stapes proteze omogućava poboljšanje sluha i smanjenje ili prestanak tinitusa. Cilj rada bio je utvrđivanje stanja sluha i tinitusa pre i posle lečenja otoskleroze. Sto ispitanika sa otosklerozom, starosti od 20 do 70 godina, podvrgnuto je hirurškom lečenju na Otorinolaringološkoj klinici i Funkcijskoj dijagnostici Vojnomedicinske akademije u Beogradu. Nakon lečenja vršena su audiometrijska ispitivanja u cilju utvrđivanja oporavka sluha, a stanje tinitusa procenjivano je upitnikom, pri čemu je subjektivna procena tinitusa stepenovana kao prisutan, smanjen ili odsutan tinitus. Pre lečenja oštećenje sluha postojalo je kod svih ispitanika, a tinitus je zabeležen kod 91% bolesnika. Godinu dana nakon hirurškog lečenja poboljšanje sluha zabeleženo je kod 96% ispitanika, a prestanak tinitusa zabeležen je kod 89% bolesnika. Hirurško lečenje dovodi do znatnog poboljšanja stanja sluha i prestanka ili smanjenja tinitusa.

Ključne reči: Otosklerozu + hirurgija; Tinitus; Gubitak sluha; Rehabilitacija gubitka sluha; Sluh; Pokretljivost stapesa; Audiometrija; Upitnici; Hirurgija stapesa

Uvod

Otosklerozu predstavlja osteodistrofično oboljenje koštane kapsule labirinta koje dovodi do fiksacije stapesa i do nagluposti u početku konduktivnog tipa, a sa napredovanjem i širenjem procesa na unutrašnje uvo nastaje mešoviti tip nagluposti.

Klinički početak je obično spor sa različitim brzinom napredovanja. U daljem razvoju bolesti dolazi do senzorineuralnog oštećenja sluha i gluvoće [1,2]. Otosklerozu je oboljenje uglavnom bilateralnog i progresivnog karaktera. Naglupost počinje da zahvata jedno uvo, ali uskoro i drugo te postaje bilateralna i lako asimetrična. Može da se javi u svakom životnom dobu, mada retko ispod pete godine života, a najčešće između tridesete i pedesete godine [3,4]. Naglupost nikada ne pokazuje regresiju, već se stalno pogoršava. U određenom procentu javlja se tinitus koji može da uslovi psihičke smetnje. Pored toga tinitus remeti koncentraciju, san, dovodi do ograničenja u socijalnom kontaktu i do povremenog gubitka samopouzdanja [4,5]. Intenzitet se pojačava sa zamorom, u vreme menstruacije, trudnoće i u slučajevima izraženih emocija. Jak i nesnosan tinitus smatra se lošim prognostičkim znakom u odnosu na sluh [6,7]. Hirurško lečenje otoskleroze ima široku primenu upravo zbog toga što u najvećem broju slučajeva dovodi do prestanka ili ublažavanja tinitusa i poboljšanja stanja sluha. Cilj ovog istraživanja bio je da sagledamo i utvrdimo stanje tinitusa i stanje sluha pre i posle lečenja otoskleroze.

Materijal i metode

Ispitivanja su izvršena na ORL klinici i Funkcijskoj dijagnostici Vojnomedicinske akademije u Beo-

gradu. Ispitivanjem je obuhvaćeno 100 ispitanika obolelih od otoskleroze, životnog doba 20–70 godina, koji su podvrgnuti hirurškom lečenju u periodu od januara 2005. do januara 2008. godine. Pored kliničkog pregleda i detaljne anamneze, vršene su standardne ORL dijagnostičke procedure u cilju utvrđivanja stanja sluha, tonalna liminarna audiometrija na aparatu ORBITER (firme Madsen – Danska) i akustička impedancmetrija koja obuhvata timpanometriju, akustički refleks i ventilacionu funkciju Eustahijeve tube na aparatu za akustičku impedancmetriju, klinički ZODIAC (firme Madsen – Danska), i na taj način je registrovana zvučna propustljivost srednjeg uva, funkcija Eustahijeve tube i akustički refleks.

Nakon lečenja u određenom vremenskom intervalu vršena su kontrolna audiometrijska ispitivanja u cilju utvrđivanja stanja sluha i detaljna anamneza u cilju utvrđivanja stanja tinitusa.

Rezultati

Tabela 1 prikazuje pol i ukupan broj ispitanika. Istraživanjem je obuhvaćeno 100 ispitanika, i to 34 muškaraca i 66 žena sa procesom otoskleroze, starosnog doba 20–70 godina.

Tabela 1. Pol i ukupan broj ispitanika
Table 1. Gender and total number of patients

Pol/Sex	n	%
Muško/Male	34	34
Žensko/Female	66	66
Ukupno/Total	100	100

Tabela 2. Distribucija ispitanika prema godinama starosti
Table 2 Distribution of patients according to their age

Starost/Age	20-30 godina		20-30 godina		20-30 godina		20-30 godina		20-30 godina	
	yrs		yrs		yrs		yrs		yrs	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ukupno broj Total number	10	10%	36	36%	44	44%	9	9%	1	1%

Tabela 3. Distribucija ispitanika prema stanju sluha i godinama starosti pre i posle operacije
Table 3. Distribution of patients according to the hearing condition and age, before and after the surgery

Starost/Age	20-30		31-40		41-50		51-60		61-70	
	sin	dex	sin	dex	sin	dex	sin	dex	sin	dex
	pre/posle	pre/posle	pre/posle	pre/posle	pre/posle	pre/posle	pre/posle	pre/posle	pre/posle	pre/posle
Klasifikacija Classification	sin	dex	sin	dex	sin	dex	sin	dex	sin	dex
	before/after	before/after	before/after	before/after	before/after	before/after	before/after	before/after	before/after	before/after
Uredan sluh (0-20 dB) Normal hearing (0-20 dB)	0/4	5/1	5/5	2/8	5/10	4/9	0/1	1/1	0/1	0/1
Lako (20-40 dB) Mild impairment(20-40 dB)	0/1	0/1	6/8	4/8	3/7	3/7	3/1	1/2	0/0	0/0
Srednje (40-60 dB) Medium impairment(40-60 dB)	8/1	2/2	12/3	19/1	18/7	27/2	2/1	3/1	1/0	1/0
Teško (60-80 dB) Severe impairment (60-80 dB)	2/0	3/0	9/2	9/1	16/1	9/0	1/0	3/1	0/0	0/0
Veoma teško (80-90 dB) Very severe impairment(80-90 dB)	0/0	0/0	4/0	2/0	2/0	1/0	3/1	1/0	0/0	0/0
Gluvoća (90-100 dB) Deafness (90-100 dB)	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
Ukupno/Total	10/6	10/4	36/18	36/18	44/26	44/18	9/4	9/5	1/0	1/1

Tabela 2 prikazuje ispitanike prema broju i godinama starosti. Kao što se može videti iz tabele, najveći broj ispitanika pripadao je starosnim grupama 31–40 i 41–50 godina.

Tabela 3 prikazuje godine starosti i stepen oštećenja sluha levog i desnog uva u decibelima (dB) prema medicinskoj klasifikaciji, pre i posle lečenja. Na osnovu podataka prikazanih u tabeli može se videti da je srednje (40–60 dB) i teško oštećenje sluha (60–80 dB) najzastupljenije u grupi ispitanika između 31. i 40. godine i u grupi ispitanika između 41. i 50. godine. U starosnoj grupi između 61. i 70. godine teško oštećenje nije zabeleženo, što znači da se oštećenje češće javlja kod osoba srednjeg životnog doba. Iz tabele se takođe može uočiti da se stanje sluha nakon operacije znatno poboljšalo.

Tabela 4 prikazuje ukupan broj ispitanika prema operisanoj strani. Od ukupno 100 ispitanika, 46 je operisalo desno uvo, a 54 levo uvo.

Tabela 4. Distribucija ispitanika prema operisanoj strani
Table 4. Distribution of patients according to the operated side

Strana/Side	n	%
Dex	46	46
Sin	54	54
Ukupno/Total	100	100

Tabela 5 prikazuje oporavak sluha nakon hirurškog lečenja. Potpuni oporavak sluha imalo je 37 ispitanika odmah nakon operacije, i stanje je bilo isto tokom perioda praćenja za 6 meseci i godinu dana. Delimični oporavak sluha odmah nakon operacije imalo je 57 ispitanika, a nakon godinu dana još dva ispitanika je imalo poboljšanje sluha, tako da je na-

kon godinu dana delimičan oporavak zabeležen kod 59 ispitanika. Izostanak oporavka imalo je 5 ispitanika, 1 ispitanik je reoperisan zbog spadanja proteze, nakon 6 meseci, nakon čega je došlo do poboljšanja sluha, tako da je nakon godinu dana sa izostankom oporavka sluha bilo 4 ispitanika.

Tabela 5. Distribucija ispitanika prema oporavku sluha nakon hirurškog lečenja

Table 5. Distribution of patients according to the ear rehabilitation after the surgery

Oporavak sluha nakon operacije Hearing recovery	Nakon 1 meseca/After one month	%	Nakon 6 meseci/After six months	%	Nakon 1 godine/After one year	%
Delimičan oporavak Partial recovery	57	57	57	57	59	59
Potpuni oporavak Full recovery	37	37	37	37	37	37
Izostanak oporavka Absence of recovery	5	5	5	5	4	4
Reoperacija Reoperation	1	1	1	1	0	0
Ukupno/Total	100	100	100	100	100	100

Tabela 6 prikazuje stanje tinitusa kod ukupnog broja ispitanika pre i posle hirurškog lečenja i stanje tinitusa nakon mesec dana, šest meseci i godinu dana. Pre hirurškog lečenja od 100 ispitanika prisustvo tinitusa je zabeleženo kod 91 ispitanika, dok je 9 ispitanika bilo bez tinitusa. Mesec dana nakon operacije bez tinitusa je bilo 72 ispitanika, kod 20 ispitanika je zabeležen smanjen intenzitet tinitusa, dok je kod 8 ispitanika zabeleženo prisustvo tinitusa. Šest meseci nakon operacije bez tinitusa je bilo 83 ispitanika, smanjenje intenziteta tinitusa zabeleženo je kod 13 ispitanika, dok je kod 4 ispitanika zabeleženo stalno prisustvo tinitusa. Godinu dana nakon operacije bez tinitusa je bilo 89 ispitanika, sa

Tabela 6. Distribucija ispitanika prema prisustvu tinitusa pre i posle operacije**Table 6.** Distribution of patients according to presence of tinnitus before and after the treatment

Tinnitus	Pre leče- nja/Before surgery	%	Nakon mesec dana/After one month	%	Nakon 6 me- seci/After six months	%	Nakon 1 go- dine/After one year	%
Nema Absence	9	9	72	72	83	83	89	89
Prisutan Presence	91	91	8	8	4	4	3	3
Smanjen Reduced	0	0	20	20	13	13	8	8
Ukupno Total	100	100	100	100	100	100	100	100

smanjenim intenzitetom 8 i sa stalno prisutnim tinitusom je bilo 3 ispitanika.

Diskusija

Otoskleroza može da se javi u svakom životnom dobu, mada retko ispod pete godine života, a najčešće između 30. i 50. godine [3], što je u skladu sa našim istraživanjima. Robinson [6] navodi da je u vreme operacije njegov najmlađi pacijent imao pet godina. Zapažanje drugih autora je da se oboljenje klinički manifestuje u drugoj i trećoj deceniji života [7–9].

Otoskleroza je oboljenje koje pogađa mlade odrasle, radno aktivne osobe. Dovodi najčešće do konduktivne nagluposti i predstavlja značajno područje za mikrohiruršku rehabilitaciju sluha. Š obzirom na progresivni i uglavnom bilateralni karakter lezija, otosklerotični proces može dovesti kod znatnog broja bolesnika do subtotalne gluvoće i do poteškoća na socijalnom i profesionalnom planu [10,11].

Našim istraživanjem obuhvaćeno je 100 ispitanika starosti 20–70 godina. Istraživanje je sprovedeno u vremenski definisanom periodu sa ciljem utvrđivanja efekata rehabilitacije sluha i prestanka tinitusa nakon hirurškog lečenja.

Prema medicinskoj klasifikaciji stepena oštećenja sluha, najzastupljenije je srednje oštećenje sluha (40–60 dB), zatim teško oštećenje (60–80 dB), lako oštećenje (20–40 dB) i na kraju veoma teško oštećenje (preko 80 dB). Na današnjem stepenu poznavanja procesa otoskleroze, praktično jedinu mogućnost pruža hirurgija. Ranija klinička istraživanja pokazuju da kod oko 90% bolesnika sa pravilno postavljenim indikacijama za operaciju mogu se očekivati veoma dobri rezultati u odnosu na sluh [12,13]. Kada je u pitanju hirurško lečenje, prvo

se operiše lošije uvo, a ako je u pitanju isto oštećenje, prvo se operiše uvo koje zuji ili jače zuji. Kod naših 100 ispitanika urađena je operacija kod 54 ispitanika na levom uhu, a kod 46 ispitanika na desnom uhu.

Nakon operacije praćen je oporavak sluha u smislu potpunog i delimičnog oporavka sluha i izostanka oporavka za period od mesec dana, šest meseci i godinu dana. Potpuni oporavak sluha zabeležen je kod 37% ispitanika, delimičan oporavak zabeležen je kod 59% ispitanika, dok je izostanak oporavka zabeležen kod 4% ispitanika. Godinu dana nakon hirurškog lečenja poboljšanje sluha zabeleženo je kod 96% ispitanika, dok je prestanak tinitusa zabeležen kod 89% ispitanika, što govori o uspešnosti hirurškog lečenja.

Za otoskleroza, kao i za mnoga druga oboljenja, važi pravilo da ukoliko se dijagnoza postavi na vreme, bolesnik odmah prihvati lečenje i hirurška intervencija stručno izvede, mogućnosti trajnog izlečenja su veće, a to kod otoskleroze znači da su veće šanse da se maksimalno koriguje naglupost i da ova korekcija ostane trajna.

Jedan od vodećih simptoma kod obolelih od otoskleroze je tinitus. Prema zapažanjima drugih autora, incidencija tinitusa pre hirurškog lečenja varira od 49% [5] do 55% [14]. Kod naših ispitanika pre lečenja tinitus je zabeležen kod 91%. Gersdorf i saradnici su pratili stanje tinitusa kod 50 pacijenata operisanih od otoskleroze. Našli su da je kod 64% operisanih potpuno nestao, poboljšan kod 16%, nepromenjen kod 14% i pogoršan kod 6% operisanih [15].

Jak i nesnosan tinitus smatra se lošim prognostičkim znakom u odnosu na sluh [11]. Nakon mesec dana od operacije kod 72% ispitanika tinitus je u potpunosti prestao, smanjen je kod 20% ispitanika, postoji kod 8%. Tokom perioda praćenja od šest meseci i godinu dana, zapaženo je smanjenje intenziteta tinitusa. Za razliku od tinitusa visokog tonaliteta koji ima lošu prognozu i uglavnom je znak kohlearnog oštećenja, tinitus niskog tonaliteta uglavnom ima dobru prognozu [16]. Naše zapažanje je u skladu sa ovim mišljenjem o povoljnoj prognozi tinitusa niskog tonaliteta nakon hirurškog lečenja otoskleroze.

Zaključak

Poređenjem stanja sluha pre i posle hirurškog lečenja otoskleroze i stanja tinitusa pre i posle hirurškog lečenja, zaključili smo da hirurško lečenje otoskleroze može dovesti do poboljšanja sluha i prestanka ili smanjenja tinitusa.

Literatura

1. Matković S. Prednosti upotrebe CO₂ lasera u hirurškom lečenju otoskleroze (magistarski rad). Beograd: Univerzitet u Beogradu; 2002.
2. Terzić N. Značaj timpanometrije u preoperativnoj evaluaciji patološkog stanja srednjeg uva i surdoaudiološkoj rehabilitaciji (magistarski rad). Beograd: Defektološki fakultet; 2001.
3. House JNJ. Otosclerosis. In: Cummings NJC, Fredrickson MJ, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA Schuller DE, eds.

Otolaryngology head and neck surgery. 3rd ed. St. Louis: Mosby; 1998. p. 3126-35.

4. Janošević LJ, Janošević S. Etiopatogeneza otoskleroze. Beograd: Naučna knjiga; 1986.

5. Komazec Z. Tinitus. Ja čujem nešto što ti ne čuješ. Available from: <http://www.tinnitus-liga.de>.

6. Robinson M. Juvenile otosclerosis: a 20-year study. Ann Otol Rhinol Laryngol 1983;92(6 Pt 1):561-5.

7. Lippy NJH, Burkey JM, Schuring AG, Rizer FM. Short and long-term results of stapedectomy in children. *Laryngoscope* 1998;108(4 Pt 1):569-72.
8. Schuknecht HF. *Pathology of the ear*. 2nd ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1993. p. 365-79.
9. De Souza C, Glasscock EM. *Otosclerosis and stapedectomy: diagnosis, management and complications*. New York: Thieme Medical Publishers; 2004.
10. Šercer A. *Otolaringologija*. Zagreb: Jugoslovenski leksi-kografski zavod; 1965.
11. Brajović Lj. *Slušna oštećenja i amplifikacija*. Beograd: Defektološki fakultet; 2000.
12. Buchman CA, Fucci MJ, Roberson JB, De La Cruz A. Comparison of argon and CO₂ laser stapedotomy in primary otosclerosis surgery. *Am J Otol* 2000;21(4):227-30.
13. Lesinski SG, Palmer A. CO₂ laser for otosclerosis: safe energy parameters. *Laryngoscope* 1989;99(6 Pt 2 Suppl 46):9-12.
14. Kersley JA, Gray AJ. Stapedectomy: a review with a preliminary report on the piston operation. *J Laryngol Otol* 1964; 78:374-83.
15. Gersdorff M, Nouwen J, Gilain M, Betch C. Tinnitus and otosclerosis. *Eur Arch Otolaryngol* 2000;257(6):314-6.
16. Sakai M, Sato M, Lida M, Ogata T, Ishida K. The effect on tinnitus of stapes surgery for otosclerosis. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 1995;116:27-30.

Summary

Introduction

Otosclerosis is an osteodystrophy disease of the bony labyrinth of the ear which leads to stapes fixation and to bradyecoa of a conductive type. The microsurgical treatment by the use of a stapes prosthesis provides hearing improvement and a reduction or disappearing of tinnitus. The aim of our study was to determine the hearing condition and tinnitus before and after the treatment of otosclerosis.

Material and methods

A hundred patients with otosclerosis, aged 20 to 70, were surgically treated at the Otorhinolaryngology Clinic and the Functional Diagnostics, Military Medical Academy, Belgrade. After

the treatment, the audiometric examinations were performed in order to assess the hearing condition and tinnitus was assessed by a questionnaire. The subjective assessment of tinnitus was ranged as present, reduced or absent.

Results

Before the treatment, hearing impairment was present in all the patients, while tinnitus was found in 91% of them. One year following the surgical treatment hearing improvement was found in 96% of the patients, and tinnitus cessation in 89% of them.

Conclusion

The surgical treatment can result in hearing improvement and cessation or reduction of tinnitus.

Key words: Otosclerosis + surgery; Tinitus; Hearing Loss; Rehabilitation of Hearing Impaired; Hearing; Stapes Mobilization; Audiometry; Questionnaires; Stapes Surgery

Rad je primljen 10. X 2008.

Prihvaćen za štampu 20. III 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:9-10:648-651.

Univerzitetski klinički centar „Dr Dragiša Mišović”, Beograd

Originalni naučni rad

Original study

UDK 616.124-073.43

DOI: 10.2298/MPNS1010652C

INDEKS MIOKARDNE PERFORMANSE: PROGNOZA I PRAĆENJE REMODELOVANJA I FUNKCIJE LEVE KOMORE NAKON PRVOG INFARKTA MIOKARDA

MYOCARDIAL PERFORMANCE INDEX: PREDICTION AND MONITORING OF REMODELING AND FUNCTIONING OF THE LEFT VENTRICLE AFTER FIRST MYOCARDIAL INFARCTION

Vera ĆELIĆ, Milica DEKLEVA, Anka MAJSTOROVIĆ, Nenad RADIVOJEVIĆ, Nada KOSTIĆ i Zorica ĆAPAREVIĆ

Sažetak – Brojne studije su pokazale da indeks miokardne performanse ima prognostičku ulogu za pojavu komplikacija u koronarnoj bolesti. Cilj naše studije je bio određivanje značaja indeksa miokardne performanse u prognozi i praćenju stepena remodelovanja, sistolne i dijasolne disfunkcije leve komore nakon prvog akutnog infarkta. Dopler-ehokardiografija je rađena kod 77 bolesnika, četiri puta tokom 6 meseci. Bolesnici su na kraju studije podeljeni u grupu A, sa lakim i grupu B, sa teškim stepenom remodelovanja. Indeks miokardne performanse je bio znatno niži u grupi A na početku i na kraju studije. Sistolna disfunkcija je registrovana kod 31% bolesnika, prevashodno u grupi B (56% prema 19%, $p=0,002$). Vrednost indeksa miokardne performanse $\geq 0,70$ u prvoj nedelji akutnog infarkta bila je snažan prediktivni parametar opsežnog ranog i kasnog remodelovanja i sistolne disfunkcije. Indeks miokardne performanse nije bio pouzdan u praćenju dinamike remodelovanja leve komore, niti pogodan za procenu dijasolne disfunkcije.

Ključne reči: Ventrikularno remodelovanje; Testovi srčane funkcije; Infarkt miokarda; Ehokardiografija; Prediktivna vrednost testa; Ventrikularna disfunkcija, levog srca

Uvod

Remodelovanje leve komore (LK), posle akutnog infarkta miokarda (AIM), može biti adaptivni i maladaptivni proces. Adaptivna komponenta omogućava srcu da odgovori na opterećenje pritiskom ili volumenom, dok je progresivno remodelovanje uvek povezano sa slabom funkcijom i lošom prognozom [1,2]. Stepem remodelovanja LK je u korelaciji sa njenom disfunkcijom kod bolesnika sa prvim infarktom miokarda. Pokazano je da indeks miokardne performanse (MPI) ima značajnu ulogu u prognozi ozbiljnih komplikacija nakon AIM, ali postoji mali broj studija o prediktivnoj vrednosti MPI u toku procesa remodelovanja LK nakon AIM [3–5]. Cilj naše studije je bio određivanje značaja MPI u: 1) prognozi i 2) praćenju stepena remodelovanja LK, sistolne i dijasolne disfunkcije nakon prvog AIM.

Materijal i metode

Studijska grupa se sastojala od 77 bolesnika sa prvim infarktom miokarda, životnog doba između 30 i 70 godina. Ekskluzivni kriterijumi su bili: starost preko 70 godina, prethodni infarkt miokarda, valvularno ili bilo koje drugo strukturalno srčano oboljenje, poremećaji ritma i/ili sprovođenja. Prospektivno su praćeni bolesnici sa prvim AIM, koji su sukcesivno primani u Koronarnu jedinicu KBC „Dr Dragiša Mišović”. Dijagnoza je postavljana u skladu sa kriterijumima *European Society of Cardiology/American Heart Association (ESC/AHA)* za AIM [6]. Dopler-ehokardiografija je rađena tokom prve nedelje po prijemu u bolnicu, nakon jednog, tri i šest meseci. Nakon šest meseci sve

bolesnike smo podelili na osnovu: 1) obimnosti remodelovanja, 2) pojave sistolne disfunkcije i 3) stepena dijasolne disfunkcije.

Dopler 2D ehokardiografija: Volumeni leve komore i ejskcionna frakcija procenjavani su iz apikalnog preseka (4 šupljine), modifikovanim metodom po Simpsonu. Indeks segmentne pokretljivosti zida LK (WMSI) dobijan je korišćenjem 16-segmentnog modela LK, u skladu sa preporukama *American Society of Echocardiography* [7]. Svaki dopler profil je analiziran digitalnim *tracingom*, a mere su računane na bazi proseka tri uzastopna srčana ciklusa. Merene su: maksimalna brzina ranog brzog punjenja (E) i maksimalna brzina atrijalne komponente punjenja (A), a zatim je računat E/A indeks i vreme deceleracije brzog punjenja (DTE). Indeks MPI je količnik sume vremena izovolumetrijske kontrakcije (IVCT) i relaksacije (IVRT) i ejskcionnog vremena (ET) $[(IVRT+IVCT)/ET]$. Anularni tkivni dopler (TDI MA) obuhvatio je sledeća merenja: e – maksimalna brzina kretanja mitralnog prstena u ranoj dijasoli, E/e – odnos maksimalne brzine punjenja LK i brzine kretanja anulusa u ranoj dijasoli.

Blagi stepen remodelovanja ili njegov izostanak (grupa A) definisan je enddiasolnim volumenom (EDV) ≤ 150 ml, endsistolnim volumenom (ESV) ≤ 80 ml i WMSI $< 1,5$. Teški stepen remodelovanja (grupa B) definisan je EDV > 150 ml, ESV > 80 ml, WMSI $\geq 1,5$. Analizirali smo sistolnu disfunkciju LK na kraju studije u odnosu na njeno prisustvo (grupa PS) ili odsustvo (grupa NS) pri prijemu. Kriterijum za sistolnu disfunkciju bila je ejskcionna frakcija (EF) $< 45\%$. Bolesnici sa dijasolnom disfunkcijom podeljeni su u dve grupe: 1) grupa IR, sa poremećenom relaksacijom (E/A < 1 , DTE > 220 ms) i 2) grupa PR, sa pseudonormalnim

Skraćenice

A	– maksimalna brzina atrijske komponente punjenja
AIM	– akutni infarkt miokarda
CI	– <i>Confidence interval</i> (interval poverenja)
DTE	– vreme deceleracije brzog punjenja
E	– maksimalna brzina ranog brzog punjenja
EDV	– enddiastolni volumen
EF	– ejeckiona frakcija
GLM	– Generalni linearni model
LK	– leva komora
MPI	– indeks miokardne performanse
WMSI	– indeks segmentne pokretljivosti zida leve komore
IR	– grupa sa prvim stepenom dijastolne disfunkcije
PR	– grupa sa pseudonormalnim ili restriktivnim tipom punjenja leve komore
NS	– grupa bez sistolne disfunkcije pri prijemu
PS	– grupa sa sistolnom disfunkcijom pri prijemu

($E/A \geq 1$, $220 \text{ ms} \geq DTE \geq 160 \text{ ms}$, $E/e \geq 15$) ili restriktivnim tipom punjenja LK ($E/A \geq 1$, $DTE < 160 \text{ ms}$, $E/e \geq 15$).

Statistička analiza

Podaci su iskazani u obliku srednje vrednosti i standardne devijacije (SD). Verifikacija normalne distribucije podataka je postignuta korišćenjem histograma i testa po Kolmogorov-Smirnovu. Početna i vrednosti MPI nakon jednog, tri i šest meseci i odgovarajuće promene poređene su korišćenjem Generalnog linearnog modela (GLM) za ponovljena merenja (*contrast simple, post hoc test: Bonferroni*). Binarna regresija (metod: *Forward Wald*) korišćena je za evaluaciju prediktivne vrednosti MPI za procenu funkcije i remodelovanja LK. Parametri iz **Tabele 1** korišćeni su kao kovarijable (osim onih uključenih u kriterijume za podelu bolesnika u podgrupe). Vrednost p manja od 0,05 smatrana je značajnom. Statistička analiza je sprovedena korišćenjem programa *SPPS for Windows 13.0 (SPSS Inc., Chicago Illinois, USA)*.

Rezultati

Demografske i kliničke karakteristike bolesnika sa AIM pri prijemu predstavljene su u **Tabeli 1**.

Remodelovanje LK

U skladu sa našom metodologijom, podelili smo bolesnike u: grupu A, sa lakim (52) i grupu B (25) sa teškim remodelovanjem. Vrednosti MPI su se znatno razlikovale između grupe A i grupe B u prvoj nedelji (0,62 vs. 0,75; $p=0,002$) i nakon šest meseci (0,60 vs. 0,69; $p=0,004$), ali bez značajnih promena MPI unutar grupa. Ponovljena merenja su pokazala paradoksalan, ali ne i značajan pad vrednosti MPI tokom prva tri meseca u grupi B (0,75 vs. 0,68; $p=ns$), što je rezultiralo u prolaznoj sličnosti vrednosti MPI među grupama (**Tabela 2**). Na osnovu modela binarne logističke regresije utvrđeno je da je $MPI \geq 0,70$, dobijen u prvoj nedelji nakon AIM, značajan i prediktivan za ekstenzivno rano i kasno remodelovanje [$\text{Exp}(B)=3,14$; 95% interval poverenja (CI) 1,168,46; $p=0,024$].

Tabela 1. Demografske i kliničke karakteristike pacijenata sa prvim infarktom miokarda pri prijemu

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of patients with first myocardial infarction

Karakteristike <i>Characteristics</i>	N=77	Karakteristike <i>Characteristics</i>	N=77
Godište (godine)/ <i>Age (years)</i>	52±8	Tromboliza/ <i>Thrombolysis (%)</i>	52
Površina tela <i>Body surface area (m²)</i>	1,9±0,2	Beta blokatori <i>Beta blockers (%)</i>	43
Pol (muški/ženski) <i>Sex (male/female) (%)</i>	74/26	ACE inhibitori <i>ACE inhibitors (%)</i>	64
Hipertenzija <i>Hypertension (%)</i>	64	Diuretici <i>Diuretics (%)</i>	43
Diabetes mellitus (%)	8	Antiarritmici <i>Antiarrhythmics (%)</i>	15
Pušenje <i>Cigarette smoking (%)</i>	75	Leva pretkomora <i>Left atrium (mm)</i>	38±5
Holesterol <i>Cholesterol level (mmol/l)</i>	6,1±1,3	Enddiastolni volumen <i>Enddiastolic volume (ml)</i>	140±42
Trigliceridi <i>Triglyceride level (mmol/l)</i>	2±1,3	Endsistolni volumen <i>Endsystolic volume (ml)</i>	75±27
Glukoza našte <i>Fasting glucose (mmol/l)</i>	6,5±1,5	Mitralna regurgitacija <i>Mitral regurgitation (%)</i>	70
Preinfarktna angina <i>Pre-infarction angina (%)</i>	14,3	Ejeckiona frakcija <i>Ejection fraction (%)</i>	46,3±9,6
ST-elevacija/ <i>ST-elevation (%)</i>	87	Odnos $E^1/A^2/E/A$ ratio	1,1± 0,7
Lokalizacija/ <i>Localization (anterior/inferior) (%)</i>	30	Vreme rane deceleracije/ <i>Early filling deceleration time (ms)</i>	220± 41
Maks. troponin <i>Peak troponin (IU/l)</i>	109±19	Indeks miokardne performanse/ <i>Myocardial performance index</i>	0,7± 0,2
Maks. kreatin kinaza <i>Peak creatin kinase (IU/l)</i>	967±740	Odnos E/e^3 <i>E/e ratio</i>	11,5±3,1

Sistolna disfunkcija

Od ukupnog broja bolesnika u studiji, nakon šest meseci, 24 (31%) bolesnika bilo je sa sistolnom disfunkcijom LK. Od 54 bolesnika bez sistolne disfunkcije LK u prvoj nedelji, kod 12 (22%) registrovana je poremećena sistolna funkcija nakon 6 meseci (grupa NS). Od 23 bolesnika sa sistolnom disfunkcijom pri prijemu, kod 12 (52%) bolesnika se zadržala sistolna disfunkcija na kraju studije (grupa PS). Vrednosti MPI bile su slične među grupama NS i PS tokom vremena trajanja studije (**Tabela 2**). Nije bilo značajnih promena vrednosti MPI između ($F=0,14$; $p=ns$) i unutar grupa ($F=0,49$; $p=ns$). Rezultati su takođe pokazali značajnu prevalenciju bolesnika sa sistolnom disfunkcijom LK nakon šest meseci u grupi B u odnosu na grupu A (56% vs. 19%, $p=0,002$). Sistolna disfunkcija je bila u tesnoj korelaciji sa stepenom remodelovanja LK ($r=0,36$; $p=0,001$). Binarnim logističkim regresivnim modelom identifikovana je vrednost $MPI \geq 0,70$ u prvoj nedelji kao značajna i prediktivna za procenu sistolne disfunkcije nakon AIM [$\text{Exp}(B)=2,73$; 95% CI 1,01-7,40; $p=0,048$].

Dijastolna disfunkcija

Nakon šest meseci, kod 54 (70%) bolesnika sa AIM je registrovan prvi stepen dijastolne disfunkcije LK (grupa IR), a 23 (30%) je imalo pseudonormalan ili restriktivni tip punjenja LK (grupa PR). Od 34 (44%) bolesnika sa IR u prvoj nedelji nakon AIM, progresija dijastolne disfunkcije (PR) registrovana je

kod 14 (41%) bolesnika na kraju perioda praćenja. Vrednosti MPI su bile slične (GLM za ponovljena merenja) u podgrupama IR i PR tokom vremena studije (Tabela 2). Nije bilo značajnih promena vrednosti MPI između ($F=0,16$; $p=ns$) i unutar ovih podgrupa ($F=0,28$; $p=ns$). Odnos bolesnika sa PR između grupa A i B nije bio znatno različit (29% vs. 32%, $p=ns$). Progresivno remodelovanje LK nije bilo praćeno odgovarajućim stepenom dijastolne disfunkcije. MPI nije imao nikakvu prediktivnu vrednost u odnosu na stepen dijastolne disfunkcije nakon AIM.

Tabela 2. Serijske promene vrednosti MPI nakon akutnog infarkta miokarda u odnosu na remodelovanje leve komore, sistolnu i dijastolnu disfunkciju

Table 2. Serial changes in MPI values after acute myocardial infarction, regarding left ventricle remodeling, systolic and diastolic dysfunction

Grupe Groups	Prva nedelja Baseline	Prvi mesec 1 st month	Treći mesec 3 rd month	Šesti mesec 6 th month
A	0,62±0,16	0,63±0,14	0,62±0,15	0,60±0,11
B	0,75±0,17	0,73±0,20	0,68±0,16	0,69±0,15
	$p^3=0,002$	$p=ns$	$p=ns$	$p=0,004$
NS	0,69±0,21	0,72±0,19	0,66±0,15	0,69±0,10
PS	0,76±0,18	0,73±0,18	0,69±0,16	0,67±0,18
	$p=ns$	$p=ns$	$p=ns$	$p=ns$
IR	0,66±0,17	0,65±0,17	0,64±0,16	0,64±0,13
PR	0,67±0,17	0,68±0,16	0,65±0,14	0,63±0,13
	$p=ns$	$p=ns$	$p=ns$	$p=ns$

A – grupa pacijenata sa blagim remodelovanjem ili bez njega/group of patients with mild or no remodeling; B – grupa pacijenata sa teškim remodelovanjem/group of patients with severe remodeling

Diskusija

U prezentovanoj studiji, vrednost MPI u akutnoj fazi infarkta ima značajnu prediktivnu vrednost za rano i kasno remodelovanje i sistolnu disfunkciju LK. Vrednosti MPI $\geq 0,70$ omogućavaju pravovremenu identifikaciju bolesnika koji će progresivno remodelovati LK i/ili razviti sistolnu disfunkciju, sa triput većim relativnim rizikom u odnosu na bolesnike sa vrednostima MPI $< 0,70$. U skladu sa našim rezultatima, prema Molleru i saradnicima [8], vrednosti MPI $> 0,68$ imaju visok prognostički značaj u predviđanju ozbiljnih komplikacija AIM. Prema studiji koju su sprovedi Yuasa i saradnika

[9], vrednost MPI $\geq 0,59$ kod bolesnika sa anteroseptalnim infarktom pri prijemu, omogućava predviđanje mogućih komplikacija kao što su: kongestivna srčana slabost, šok, nagla srčana smrt ili maligni poremećaji ritma. Kato i saradnici [10] sugerišu da je MPI dobijen u prvom danu nakon anteriornog infarkta miokarda najbolji za procenu postishemijskog statusa i ranog i kasnog remodelovanja.

Naši rezultati pokazuju da MPI dobijen kasnije, u periodu nakon AIM, ne reflektuje tačno dinamičke promene u geometriji i funkciji LK. Slično tome, prema Uzunhasanu i saradnicima [11], bolesnici sa AIM i MPI $> 0,60$ imaju znatno veće volumene LK, bez značajnih promena vrednosti MPI tokom vremena. Brojne studije dovode u sumnju kliničku vrednost MPI, imajući u vidu bidirekciono kretanje vremenskih intervala zbog kompleksnih interakcija između remodelovanja, sistolne i dijastolne disfunkcije nakon AIM. Najglasniji kritičari poredke MPI sa sedimentacijom eritrocita, jer promene njegove vrednosti ne ukazuju na uzrok poremećaja [12–14]. U skladu sa tim, naši rezultati ukazuju na neubedljivu kliničku upotrebnu vrednost MPI u proceni dinamike remodelovanja i stepena dijastolne disfunkcije LK.

Ograničenja studije su u tome što bi rezultati trebalo da budu potvrđeni u većem uzorku i tokom dužeg vremena praćenja. U studiju nisu uključeni angiografski podaci. Nismo bili u mogućnosti da dobijemo krivu pritisak-volumen radi invazivne procene sistolne i dijastolne funkcije.

Zaključak

Indeks miokardijalne performanse izračunat u prvoj nedelji akutnog infarkta miokarda bio je značajan prediktor ranog i kasnog remodelovanja i sistolne disfunkcije leve komore. Jednostavnost dobijanja i pomenuta dijagnostička korist indeksa miokardne performanse u stanju akutne ishemije, omogućava odgovarajuću prevenciju i pravovremenu terapiju komplikacija akutnog infarkta miokarda. Vrednosti ovog indeksa u periodu od 1. do 6. meseca nisu odražavale promene u remodelovanju leve komore. Nije potvrđen njegov prediktivni značaj za promene u dijastolnoj disfunkciji tokom šestomesečnog remodelovanja.

Literatura

- Gaudron P, Eilles C, Kugler I et al. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. *Circulation* 1993;87:755.
- Đukanović N, Jakovljević V, Mujović VM. Evaluation of myocardial relaxation in conditions of cardiac remodeling. *Med Pregl* 2009;62(11-12):555-68.
- Galuto L. Value of the myocardial performance index in myocardial infarction. *Heart* 2005;91:565-7.
- Karatzis EN, Giannakopoulou AT, Papadakis JE, Karazachos AV, Nearchou NS. Myocardial performance index (Tei index): evaluating its application to myocardial infarction. *Hellenic J Cardiol* 2009;50:60-5.
- Arnlov J, Ingelsson E, Riserus U, Andren B, Lind L. Myocardial performance index, a Doppler-derived index of global left ventricular function, predicts congestive heart failure in elderly men. *Eur Heart J* 2004;25:2220-5.
- Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2525-38.
- Schiller NB, Shah P, Crawford M, et al. Recommendations for quantification of the left ventricle by two dimensional echocardiography: American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantization of Two Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2: 358-67.

8. Moller JE, Sondergaard E, Poulsen SH, Egstrup K. The Doppler echocardiographic myocardial performance index predicts left ventricular dilatation and cardiac death after myocardial infarction. *Cardiology* 2001;95:105-11.

9. Yuasa T, Otsuji Y, Kuwahara E, Takasaki K, et al. Noninvasive prediction of complications with anteroseptal acute myocardial infarction by left ventricular Tei index. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:20-5.

10. Kato M, Dote K, Sasaki S, Goto K, Takemoto H, Habara S, et al. Myocardial performance index by assessment of left ventricular outcome in successfully reanalyzed anterior myocardial infarction. *Heart* 2005;91:583-8.

11. Uzunhasan I, Bader K, Oksun B, Hatemi AC, Mutlu H. Correlation of the Tei index with left ventricular dilatation and

mortality in patients with acute myocardial infarction. *Int Heart J* 2006;47(3):331-42.

12. Toumandis ST. Myocardial performance index or Tei index: valuable in research but doubtful in clinical practice. *Hellenic J Cardiol* 2005;46:43-5.

13. Nearchou NS, Tsakiris AK, Tsitsirikos EN, et al. Tei index as a method of evaluation of left ventricular diastolic dysfunction in acute myocardial infarction. *Hellenic J Cardiol* 2005;46:35-42.

14. Schwammenthal E, Zehuda A, Amachai K, et al. Prognostic value of global myocardial performance indices in acute myocardial infarction. *Chest* 2003;124:1645-51.

Summary

Introduction

Dynamic changing of left ventricular geometry and contractile state after acute myocardial infarction is responsible for various aspects of left ventricular remodeling and dysfunction. A number of studies have shown that myocardial performance index allows prediction of acute myocardial infarction complications. The objective of our study was to determine the power of myocardial performance index to predict and assess the severity of left ventricular remodeling, systolic and diastolic dysfunction after acute myocardial infarction over the long term.

Material and methods

Echocardiography was performed within the first week of hospitalization, after one, three and six months in 77 patients with first acute myocardial infarction. At the end of the study the patients were divided into group A and B with mild and severe left ventricular remodeling, respectively.

Key words: *Ventricular Remodeling; Heart Function Tests; Myocardial Infarction; Echocardiography; Predictive Value of Tests; Ventricular Dysfunction, Left*

Rad je primljen 4. II 2008.

Prihvaćen za štampu 13. II 2008.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:9-10:652-655.

Results

Myocardial performance index was significantly lower in group A compared to B, at the beginning (0.62 vs. 0.75; $p=0.002$), and at the end of study (0, 60 vs. 0, 69; $p=0.004$). After six months, 31% of study patients developed LV systolic dysfunction with prevalence in group B (56% vs. 19%, $p=0.002$). Myocardial performance index ≥ 0.70 at first week after acute myocardial infarction is a strong predictive parameter for extensive early and late left ventricular remodeling and systolic dysfunction ($p<0.05$), but it is not a valuable predictor of diastolic failure.

Discussion and conclusions

MPI obtained at first week of acute myocardial infarction was predictive for early and long term left ventricular remodeling and systolic dysfunction. Myocardial performance index had doubtful clinical use in assessing dynamics of remodeling and it was without clinical value in predicting diastolic function deterioration.

PREGLEDNI ČLANCI

REVIEW ARTICLES

Dom zdravlja „Niš”, Niš
Organizaciona jedinica za zdravstvenu zaštitu žena¹
Medicinski fakultet, Niš, Institut za fiziologiju²

Pregledni članak
Review article
UDK 615.256.06:618.1-006.6
DOI: 10.2298/MPNS1010657V

RIZIK OD POJAVE KARCINOMA DOJKE, CERVIKSA, ENDOMETRIJUMA I OVARIJUMA PRI PRIMENI ORALNE KONTRACENCIJE

*THE RISK OF BREAST, CERVICAL, ENDOMETRIAL AND OVARIAN CANCER IN ORAL
CONTRACEPTIVE USERS*

Milena VELJKOVIĆ¹ i Slavimir VELJKOVIĆ²

Sažetak – Kombinovani oralni kontraceptivi sadrže estrogen i progesteron. Spadaju u najefikasnije metode zaštite od neželjene trudnoće. Izvedena su mnogobrojna ispitivanja u cilju sagledavanja povezanosti njihove primene i rizika od pojave malignih oboljenja. Karcinom dojke je vrlo retko oboljenje mladih žena. Zapaženo je izvesno povećanje incidencije paralelno sa povećanjem učestalosti primene hormonske kontracepcije. Praćeno je izvesnim smanjivanjem rizika posle prekida medikacije. Pretpostavlja se da primena sintetičkih steroida može rezultirati promocijom već postojeće maligne lezije dojke, ali ne i da uzrokuje njen nastanak. Karcinom cerviksa uterusa ima brojne faktore rizika. Zasad se ne zna pouzdano da li oralni kontraceptivi direktno povećavaju rizik za pojavu ovog malignog oboljenja, deluju kao kokarcinogeni ili nemaju uticaja. Ovaj karcinom se sporo razvija preko niza premalignih lezija. Srećom, primena oralne kontracepcije ne maskira abnormalne citološke i kolposkopske nalaze, pa se ženama savetuju redovni preventivni pregledi. Sa druge strane, žene koje koriste oralnu kontracepciju imaju znatno manji rizik za pojavu karcinoma endometrijuma i ovarijuma. Ovaj jak protektivni efekat perzistira niz godina posle prekida medikacije.

Ključne reči: Oralni kontraceptivi + neželjeni efekti; Faktori rizika; Karcinom dojke; Karcinom cerviksa; Karcinom endometrijuma; Karcinom ovarijuma

Uvod

Primena oralnih kontraceptiva (OCs) započela je pre skoro 50 godina. Smatra se da ih je do sada koristilo oko 300 miliona žena, a da ih sada koristi oko 100 miliona. U budućnosti se očekuje dalji porast učestalosti primene [1–3]. Najčešće se koriste monofazni kombinovani oralni kontraceptivi (COCs) koji sadrže fiksnu količinu estrogena i progesterona. U kliničku praksu uvedeni su ranih šezdesetih godina 20. veka. Žene su ih dobro prihvatile i ubrzo je započela njihova široka primena. U početku su ih uglavnom koristile udete žene, starije od 20 godina, posle prvog porođaja, povremeno i tokom kraćeg perioda u cilju pravljenja razmaka u rađanju. Osamdesetih godina prošlog veka radikalno se menja način primene: pilule uglavnom koriste vrlo mlade žene, često u doba adolescencije i tokom dužeg perioda u cilju odgađanja prve trudnoće [4]. Tip pilula se, takođe, menjao. Sadržaj estrogena se smanjivao: pre 1970. primenjivali su se visokodozni preparati koji su sadržali 100 mcg i više estrogena, između 1970. i 1980. godine sadržali su srednje doze (oko 50 mcg), a posle 1980. većina preparata sadrži 30 mcg i manje estrogena (niskodozni preparati) [3]. Menjala se i progesteronska komponenta pilule: rani preparati imali su jači estrogenski uticaj, a noviji imaju jači progesteronski i androgenski uticaj [4]. Žene generativnog doba očekuju da im lekar propiše siguran lek koji će im život učiniti jednostavnijim i koji neće oštetiti

njihovo zdravlje. Vršene su brojne epidemiološke studije sa ciljem da se utvrdi povezanost primene COCs i pojave neoplazmi [5].

Karcinom dojke

Karcinom dojke je često oboljenje, mada se retko javlja kod mladih žena (incidencija je manja od 10 na 1000 žena do 35. godine života) [6]. Izvesno povećanje incidencije ovog karcinoma zapaženo je istovremeno sa povećanjem učestalosti primene COCs. Epidemiološke i kliničke studije ukazuju na to da je ovaj karcinom hormonski posredovan [7]. Tkivo dojke je osetljivo na delovanje ovarijalnih hormona. Kombinovana primena estrogena i progesterona znatno povećava mitotsku aktivnost ćelija dojke i rizik od pojave karcinoma u odnosu na samostalnu primenu estrogena [5,8,9]. Realizovane su brojne naučne studije sa ciljem da se potvrdi ili odbaci postojanje povezanosti između primene COCs i pojave karcinoma dojke. Dilema nije potpuno razrešena do danas, što izaziva konfuziju među kliničarima [4,8].

Rezultati *Cancer and Steroid Hormone (CASH)* kohortne studije ne ukazuju na prisustvo povećanog rizika za pojavu karcinoma dojke žena koje koriste COCs (RR 1,0, 95% CI 0,9–1,10), a takođe ni rezultati *Women's Collaborative and Reproductive Experiences (Women's CARE)* studije. Signifikantna poveza-

Skraćenice

- OCs – oralni kontraceptivi
 COCs – kombinovani oralni kontraceptivi
 HPV – humani papilomavirus

nost nije uočena u odnosu na dozu estrogena, dužinu primene, uzrasta započinjanja i prekida primene [10].

Sa druge strane, *Norwegian-Swedish Lifestyle and Health* kohortna studija ukazuje na postojanje izvesnog povećanog rizika za pojavu karcinoma dojke pri primeni OCs (RR 1,6, 95% 1,2–2,1) [5].

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer napravila je 1996. godine reanalizu podataka 54 epidemiološke studije. Obuhvaćeno je 53.297 žena sa karcinomom dojke i 100.239 žena bez ovog oboljenja. Nađeno je blago povećanje relativnog rizika za pojavu karcinoma dojke ako je žena bilo kada tokom života koristila OCs (RR 1,07, 95% 1,03–1,1). Rizik za sadašnje korisnice pilula bio je 24% veći nego rizik za žene koje nisu nikada koristile hormonsku kontracepciju (RR 1,24, 95% 1,15–1,33) i 16% veći za žene koje su prestale da ih koriste pre 1–4 godine (RR 1,16, 95% CI 1,08–1,23). Samo blago povećanje rizika postojalo je u grupi žena koje su prestale da koriste pilule pre 5–9 godina (RR 1,07, 95% CI 1,02–1,13), a rizik nije bio povećan u grupi žena koje su prestale da ih koriste pre 10 i više godina (RR 1,0, 95% CI 0,96–1,05). Izraženiji rizik bilo je u grupi žena koje su primenu započele pre 20. godine života. Zapaženo je da su karcinomi dojke korisnica OCs bili znatno češće lokalizovani unutar dojke nego karcinomi žena koje nisu nikada koristile hormonsku kontracepciju (RR 0,88, 95% CI 0,81–0,95). Doza estrogena, doza i tip progestina kao i dužina primene OCs nije značajnije povezana sa rizikom pojave ovog oboljenja [5–7].

Oralne kontraceptive obično koriste mlade žene koje je imaju vrlo nisku bazalnu incidenciju karcinoma dojke. Na bazi meta-analize 10 studija napravljena je teorijska populacija od 10.000 žena koje koriste OCs i isto tolika populacija žena koje ih ne koriste. Procenjeno je da bi do 35. godine života moglo da se očekuje pojava 17 slučajeva karcinoma dojke u grupi žena koje ne koriste OCs i 26 slučajeva karcinoma u grupi koja ih koristi. Procenjeno je da će žene od 35. do 54. godine imati 12 slučajeva karcinoma dojke manje u grupi koja koristi OCs nego u grupi koja ih ne koristi (232 prema 244), što ukazuje na neto redukciju 3 slučajeva karcinoma dojke do 55. godine života u grupi korisnica OCs [11].

Izvesno povećanje rizika za pojavu karcinoma dojke pri primeni OCs moglo bi biti posledica češće kontrole zdravlja ovih žena ili je posledica biološkog uticaja sintetičkih hormona [4,5,8]. Pretpostavlja se da primena OCs pre može da promovise rast već postojeće maligne lezije nego što bi mogla da bude inicijator pojave ovakve lezije [5,6,12]. To bi imalo za posledicu ranije postavljanje dijagnoze. Moguće je da OCs deluju slično kao prva trudnoća: prolazno povećanje rizika je praćeno smanjenjem rizika u starijem životnom dobu, kada je incidencija ovog oboljenja najveća [6]. Pretpostavlja se da su ćelije dojke u kojima je započela maligna transformacija osetljivije na delovanje hormona tokom trudnoće nego normalne ćelije [12,13]. Skorašnji izveštaji ukazuju na to

da se povećava incidencija lobularnog u odnosu na duktalni karcinom i da bi to moglo da bude u vezi sa primenom OCs ili je posledica loše procene (duktralni karcinom čini 75% svih karcinoma dojke) [18].

Pozitivna porodična anamneza za karcinom dojke generalno nije kontraindikacija za primenu OCs [14, 15]. Žene koje imaju BRCA 1/2 mutaciju imaju povećan rizik da dobiju karcinom dojke, ali i karcinom jajnika. Neki autori smatraju da primena OCs dalje ne povećava rizik za pojavu karcinoma dojke ovih žena, mada dugoročnu primenu prati znatno odgađanje prve trudnoće, a to povećava rizik za pojavu ovog oboljenja [16]. Drugi autori nalaze da bi primena OCs mogla da predstavlja dodatni faktor rizika za pojavu karcinoma dojke žena sa BRCA 1/2 mutacijom [9,17].

Povezanost primene OCs i pojave karcinoma dojke i dalje nije potpuno jasna, pa definitivni zaključak zasad nije moguć.

Karcinom cerviksa uterusa

Invazivni cervikalni karcinom čini oko 15% svih karcinoma u zemljama u razvoju i oko 4% u razvijenim zemljama sveta [19]. Najvažniji faktori rizika su uzrast u kome je žena doživela prvo seksualno iskustvo i ukupan broj seksualnih partnera [4,12]. Primarni uzrok je verovatno infekcija humanim papilomavirusom (HPV). Rizik za dobijanje ove infekcije je veći što je žena mlađa i paralelan je ukupnom broju seksualnih partnera koje žena ima tokom života [19,20]. Smatra se da bi primena OCs mogla da poveća biološku vulnerabilnost cerviksa i prijemčivost za HPV infekciju, da bi mogla da utiče na spontanu eliminaciju ili perzistentnost ove infekcije, kao i na regresiju ili regresiju preneoplastičnih i neoplastičnih lezija cerviksa [17,19,22]. Dugoročna primena OCs može da poveća rizik za pojavu cervikalnog karcinoma HPV pozitivne žene, ali ne i žene koja je negativna [17]. Primena egzogenih hormona može da podstakne prelaz intraepitelijalnog u invazivni karcinom [23].

Podaci sugerišu da sadašnju primenu OCs prati povećanje rizika za pojavu cervikalnog karcinoma (RR 1,49, 95% CI 0,97–2,28), da se rizik smanjuje po prekidu medikacije i da se za 10 godina vraća na nivo prisutan kod žena koje nisu nikada koristile hormonsku kontracepciju [24]. Na to upućuju i podaci dobijeni reanalizom podataka 24 epidemiološke studije. Utvrđeno je da se rizik povećava sa povećanjem dužine primene, s tim da primena do 5 godina ne utiče znatno na povećanje rizika, a duža primena praćena je skoro duplim povećanjem rizika (RR 1,90, 95% CI 1,69–2,13) [19].

Kumulativna incidencija invazivnog cervikalnog karcinoma do 50. godine u manje razvijenim zemljama sveta je 7,3 na 1.000 žena koje nisu koristile COCs, a povećava se na 7,5 i 8,3 na 1.000 žena koje su započele primenu pilula posle 20. godine i koristile ih tokom 5 i 10 godina. U razvijenijim zemljama sveta incidencija je 3,8 na 1.000 žena koje nisu nikada koristile COCs, a 4,0 i 4,5 na 1.000 žena koje su započele primenu posle 20. godine i primenjivale je tokom 5 i 10 godina [19].

WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives utvrdila je da je relativni rizik za pojavu adenokarcinoma cerviksa 1,5 za žene koje su bilo kada koristile OCs. Rizik je povećan za sadašnje i skorašnje korisnice pilula, povećava se sa povećanjem dužine primene, a opada po prekidu medikacije. To je retka forma karcinoma (do 10% svih cervikalnih karcinoma) koja nije pogodna za ranu dijagnozu [8].

International Agency for Research on Cervical Cancer (IARC) proglasila je COCs kancerogenim za ljude na bazi uočenog povećanog rizika za pojavu cervikalnog karcinoma [19]. Nije poznato da li OCs direktno povećavaju rizik za pojavu cervikalnog karcinoma, deluju kao kokancerogeni ili nemaju uticaja. Postoji efikasna prevencija citološkim skriningom. Primena OCs ne maskira abnormalne citološke nalaze, a obezbeđuje adekvatnije kolposkopske nalaze zbog učestalije pojave ektopije i boljeg uočavanja skvamo-kolumnarne junkture [25]. Žene sa cervikalnom ektopijom mogu bez restrikcija da koriste COCs (kategorija 1), a žene koje imaju cervikalnu intraepitelijalnu neoplaziju mogu da ih koriste jer prednosti primene generalno nadmašuju dokazane i teorijske rizike, mada to nije optimalan metod kontracepcije za ovu grupu žena (kategorija 2) [14,15].

Zasad ne može da se donese definitivni zaključak u odnosu na rizik pojave cervikalnog karcinoma pri primeni OCs, mada čak i ako rizik ove vrste postoji, on je relativno mali pošto postoje dobre metode za rano otkrivanje i tretman premalignih i malignih lezija cerviksa.

Karcinom endometrijuma

Estrogen povećava, a progesteron smanjuje mitotsku aktivnost endometrijuma [5]. Većina epidemioloških studija ukazuje na to da korisnice COCs imaju aproksimativno za 50% niži rizik od karcinoma endometrijuma nego žene koje ne koriste hormonsku kontracepciju. Zaštitni efekat se povećava sa povećanjem dužine primene OCs: od 20% pri jednogodišnjoj primeni, na 40% pri dvogodišnjoj i do 60% pri primeni tokom 4 godine. Od posebne je važnosti perzistencija protektivnog efekta tokom niza godina po prekidu medikacije [12,26].

Podaci *UK Royal College of General Practitioner's oral contraceptive study* ukazuju na to da sadašnje korisnice OCs imaju signifikantno niži rizik da dobiju karcinom endometrijuma nego žene koje ne koriste ovu metodu kontracepcije (RR 0,47, 95% CI 0,27–0,81) i da ovaj benefit perzistira i do 15 godina po prekidu medikacije [1]. Velika kineska studija uključila je 1.204 žene sa karcinomom endometrijuma i 1.212 žena bez ovog oboljenja. Zapažen je niži rizik za pojavu ovog karcinoma pri primeni OCs (OR 0,75, 95% CI 0,60–0,93), s tim što je rizik prepolovljen pri primeni dužoj od 72 meseca (OR 0,57, 95% CI 0,42–0,78) [27].

Endometrijum žena koje koriste COCs skoro je stalno pod uticajem progestinske komponente pilule, pa je mitotska i proliferativna aktivnost suprimirana [8,27]. Zaštitni efekat postoji bez obzira na primenjenu dozu estrogena. Podaci nisu usaglašeni s obzirom na uticaj

progestinske komponente pilule [5]. Protektivni efekat je najjači kod nulipara i žena niskog pariteta [12,13]. Razmišlja se o preventivnoj primeni OCs u grupi žena sa povećanim rizikom za pojavu karcinoma endometrijuma čak i ako kontraceptivni efekat nije bitan [8].

Karcinom ovarijuma

Pretpostavlja se da velik broj ovulacija tokom života žene povećava rizik od pojave karcinoma ovarijuma, a faktori koji koče ovulaciju, kao što su trudnoća, laktacija i primena COCs, smanjenju rizik [28]. Studija sprovedena na ženama *macaque* majmuna pokazala je da progestinska komponenta COCs indukuje apoptozu ovarijalnog epitela, što bi moglo imati protektivni uticaj [5]. Reanaliza podataka *Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancers Study* uključila je 23.257 žena sa karcinomom ovarijuma i 87.300 žena bez ovog oboljenja. Rezultati ukazuju na to da korisnice COCs imaju manji rizik da dobiju karcinom ovarijuma i da se rizik smanjuje sa povećanjem dužine primene pilula: za svakih 5 godina primene rizik se umanjuje za 20% (95% CI 18–23). Zaštitni efekat traje do 30 godina po prekidu medikacije, mada s vremenom slabi: ako žena koristi COCs tokom 5 godina zaštitni efekat unutar 10 godina po prestanku primene pilula je 29% (95% CI 23–34), unutar 10–19 godina 19% (95% CI 14–24) i unutar 20–29 godina od prekida 15% (95% CI 9–21) [3]. Rezultati *Nurses' Health Study* ukazuju na to da primena OCs tokom 10 godina redukuje rizik od pojave karcinoma ovarijuma za 38%, da se zaštita postepeno umanjuje po prekidu medikacije i gubi posle 10 godina [28]. Rezultati *Royal College of General Practitioners' oral contraceptive study* ukazuju na to da žene koje su bilo kada tokom života koristile COCs imaju smanjen relativni rizik od karcinoma ovarijuma (RR 0,51, 95% CI 0,33–0,78). Relativni rizik je za 48 meseci primene 0,58 (95% CI 0,33–1,04), za 49–96 meseci 0,57 (95% CI 0,30–1,07) i za više od 97 meseci primene 0,38 (95% CI 0,16–0,88) [1].

Već dugo je poznato da svi COCs, uključujući i niskodozne preparate, snažno redukuju incidenciju ovarijalnog karcinoma, mada nije poznat tačan mehanizam kojim se postiže [4,26]. Protektivni efekat se povećava sa povećanjem dužine primene pilula, ali je značajnije izražen tek posle 3 godine primene [13]. Primenu tokom 4, 8 i 12 godina prati smanjenje relativnog rizika za 40%, 53% i 60% [12]. Primena tokom 5 godina spušta rizik od ovog oboljenja kod nulipara na nivo koji je prisutan kod multipara koje ne koriste hormonsku kontracepciju [8].

Dugoročna primena COCs (>48 meseci) kod žena sa pozitivnom porodičnom anamnezom za karcinom ovarijuma smanjuje rizik za 88%, a kod žena bez ovakve anamneze za 49%, dok nema razlike pri kratko-ročnoj primeni [29]. Po nekim autorima, protektivni efekat OCs postoji i u grupi žena sa BRCA 1/2 mutacijom [17], mada, po drugim autorima, samo porast pariteta smanjuje rizik od ovarijalnog karcinoma ovih žena, ali ne i primena OCs [3].

Ovarijalni karcinom je retko oboljenje mladih žena, incidencija se povećava sa godinama života, tako da protektivni efekat kombinovanih oralnih kontraceptiva prvenstveno zavisi od njene perzistencije po prekidu medikacije.

Zaključak

Sadašnja saznanja sugerišu da bi primenu kombinovane oralne kontracepcije moglo pratiti izvesno

blago povećanje rizika za pojavu karcinoma dojke i cerviksa uterusa, ali i da se ovaj efekat gubi posle prekida medikacije. Sa druge strane, žene koje koriste kombinovane oralne kontraceptive imaju znatno manji rizik da obole od karcinoma endometrija i ovarijuma i ovaj jak protektivni efekat perzistira dugi niz godina posle prekida medikacije.

Literatura

- Hanaford PC, Selvaraj S, Elliot AM, Angus V, Iversen L, Lee A. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007;335(7621):651-9.
- Cogliano V, Grasse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F. Carcinogenicity of combined oral oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment. *Lancet Oncol* 2005;6:552-3.
- Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23257 women with ovarian cancer and 87303 controls. *Lancet* 2008;371:303-14.
- Veljković M. Oralna kontracepcija. U: Veljković M. Kontracepcija. Niš: Serafimić; 2006. str. 31-146.
- Bernstein L. The risk of breast, endometrial and ovarian cancer in users of hormonal preparations. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;98:288-96.
- Burkman R, Schlesselman JJ, Ziemann M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:S5-S22.
- Burkman RT, Collins JA, Shulman LP, Williams K. Current perspectives on oral contraceptive use. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(2):S4-S12.
- Veljković M, Katić V, Popović J. Effects of oral contraception on cancerogenesis. *Facta Univ (Med Biol)* 2004;11(1):11-5.
- Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001;344(4):276-85.
- Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002;346:2025-32.
- Collins JA. Hormonal contraception and breast cancer: accounting for age at diagnosis. *J Soc Obstet Gynecol Can* 1995;17:33-42.
- Stenchever MA, Droegemueller W, Herbst AL, Mishell DR Jr. Family planning. In: Stenchever MA, Droegemueller W, Herbst AL, Mishell DR Jr, editors. *Comprehensive gynecology*. 4th ed. St. Luis: Mosby; 2001. p. 295-358.
- Speroff L, Glass RH, Kase NG. Oral contraception. In: Speroff L, Glass RH, Kase NG, editors. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 6th ed. Baltimore: Lippincott; 1999. p. 867-945.
- World Health Organization. Improving access to quality family planning: medical eligibility criteria for contraceptive use. 3rd ed. Geneva: WHO; 2004.
- Sedlecki K, Nikolić B, Bošković V, Vukelić J, Veljković M, Lukić G, et al. Contraception and reproductive health. Guideline for combined hormonal and intrauterine contraception. Beograd: Republički centar za planiranje porodice Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije "Dr Vukan Čupić"; 2006.
- de Waard F, Thijssen JH. Hormonal aspects in the causation of human breast cancer: epidemiological hypotheses reviewed, with special reference to nutritional status and first pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:451-8.
- Pettit DB. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. *N J Engl Med* 2003;349:1443-50.
- Nyante SJ, Gammon MD, Malone KE, Daling JR, Brinton LA. The association between oral contraceptive use and lobular and ductal breast cancer in young women. *Int J Cancer* 2008;122:936-41.
- International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16573 women with cervical cancer and 35509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007;370:1609-21.
- Mladenović-Segedi Lj, Segedi D, Bjelica A. Humani papillomavirus kao uzročnik bolesti donjeg genitalnog trakta žene. *Ginekol Perinatol* 2005;38(5):26-30.
- Frega A, Stentella P, De Ioris A, Piazze JJ, Fambrini M, Marchionni M, et al. Young women, cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus: risk factors for persistence and recurrence. *Cancer Lett* 2003;196:127-34.
- Miller K, Blumenthal P, Blanchard K. Oral contraception and cervical cancer: critique of a recent review. *Contraception* 2003;69:347-51.
- Riley RR, Duensing S, Brake T, Mnger K, Lambert PF, Arbeith JM. Dissection of human papillomavirus E6 and E7 function in transgenic mouse models of cervical carcinogenesis. *Cancer Res* 2003;63:4862-71.
- Smith JS, Green J, Berrington de Gonzales A, Appleby P, Peto J, Plummer M, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systemic review. *Lancet* 2003;361:1159-67.
- Milam MR, Pollock JW, Nick AM, Scott T, Jones HW. The effect of hormonal contraception on the adequacy of colposcopic examination of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:1368-9.
- International Planned Parenthood Federation Medical Advisory Panel. Statement on steroidal oral contraception. *IPPF MED Bull* 1998;32(6):1-6.
- Tao MH, Xu WH, Zheng W, Zhang ZF, Gao YT, Ruan ZX, et al. Oral contraceptive and IUD use and endometrial cancer: a population-based case-control study in Shanghai, China. *Int J Cancer* 2006;119:2142-7.
- Tworeger SS, Fairfield KM, Colditz GA, Rosner BA, Hankinson SE. Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods and infertility with ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol* 2007;166:894-901.
- Walker GR, Schlesselman JJ, Ness RB. Family history of cancer, oral contraceptive use and ovarian cancer risk. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:8-14.

Summary

Introduction

Oral contraceptives, mainly combined monophasic pills, are widely used by young women who expect their physicians to prescribe them safe drugs which will not harm their health and which will simplify their life. Numerous epidemiologic studies have been performed to determine the relation between oral contraceptive use and the development of neoplasms.

Breast cancer

An increased incidence of breast cancer has occurred simultaneously with the growing use of oral contraceptives. The possibility of a link between the oral contraceptive use and breast cancer has led to intensive research, but studies have provided inconsistent results causing confusion among clinicians. It was noticed that the risk of breast cancer was slightly elevated in current and recent young oral contraceptive users. That finding could be influenced by a detection bias or could be due to the biologic effect of the pills. The absolute number of additional breast cancer cases will be very small because of low baseline incidence of the disease in young women. Oral contraceptives probably promote growth of the already existing cancer, they are probably promoters not initiators of breast cancer. The available data do not provide a conclusive answer that is needed.

Cervical cancer

Numerous factors may influence the development of cervical cancer. The evidence suggests that current and recent oral contra-

ceptive users have an increased risk of cervical cancer which decline after discontinuation of the application of medication. Oral contraceptives might increase the biological vulnerability of the cervix. Cervical cancer develops slowly over a long time period and can be effectively prevented by periodic cervical screening. Fortunately, oral contraceptives do not mask abnormal cervical cytology. Conclusions regarding invasive cervical cancer and oral contraceptive use are not definitive but if there is any increased risk, it is low.

Endometrial cancer

In oral contraceptive users the endometrium is almost under the influence of progestin component which suppresses endometrial mitotic activity and its proliferation. Most epidemiologic studies show that oral contraceptives reduce the risk of endometrial cancer and that this protective effect exists many years after the discontinuation of medication.

Ovarian cancer

It has been long known that the oral contraceptive use causes protective anovulation and reduces the risk of ovarian cancer. This powerful reduction is the best demonstrated major benefit of oral contraception. This protection is especially observed in nulliparous and seems to persist for many years after the discontinuation of medication.

Key words: Contraceptives, Oral + adverse effects; Risk Factors; Breast Neoplasms; Uterine Cervical Neoplasms; Endometrial Neoplasms; Ovarian Neoplasms

Rad je primljen 10. IV 2008.

Prihvaćen za štampu 20. V 2008.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:9-10:657-661.

Institut "Hemofarm" Beograd
Hemofarm A.D.

Pregledni članak
Review article
UDK 616.12-074:577.1
DOI: 10.2298/MPNS1010662R

PREDIKTIVNA VREDNOST MARKERA INFLAMACIJE I MARKERA NEKROZE MIOKARDA U AKUTNOM KORONARNOM SINDROMU

PREDICTIVE VALUE OF INFLAMMATION AND MYOCARDIAL NECROSIS MARKERS IN ACUTE CORONARY SYNDROME

Vesna V. RADOVIĆ

Sažetak – Biohemijski srčani markeri imaju značajnu ulogu u dijagnozi i lečenju bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom. Markeri nekroze miocita, troponini, ušli su u preporuke za dijagnozu i lečenje infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta, infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta i nestabilne angine pectoris. Još dve grupe srčanih markera dobijaju na značaju: markeri inflamacije i markeri srčane funkcije. Cilj rada je bio stratifikacija rizika i identifikacija bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom koji mogu imati koristi od evolutivnih promena serumskih kardijalnih markera. Metoda analize sumira rezultate nezavisno objavljenih studija, kao i pregled literature i baza podataka: MEDLINE, PubMed, KOBSON. Sistemska i lokalna inflamacija imaju važnu ulogu u nastanku akutnog koronarnog sindroma. U upotrebi su markeri inflamacije: C-reaktivni protein, interleukin-6, sedimentacija eritrocita i fibrinogen i markeri nekroze miokarda: kreatin kinaza MB, mioglobin i srčani troponini. Troponini su idealni markeri koji dozvoljavaju ranu detekciju bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom, dok markeri inflamacije pomažu u postavljanju dijagnoze i proceni težine inflamacije.

Cljučne reči: Prediktivna vrednost testova; Akutni koronarni sindrom; Biloki markeri; Faktori rizika; C-reaktivni protein; Interleukin-6; Sedimentacija; Medijatori zapaljenja + krv; Fibrinogen; Troponin; Kreatin kinaza, MB; Mioglobulin

Uvod

Uzrok naglog prekida koronarne cirkulacije najčešće je akutna koronarna lezija, to jest aterosklerotična lezija koronarne arterije sa formiranim trombom. Smatra se da je ruptura ili erozija endotela i gubitak njegove zaštitne uloge početna stepenica u nizu patoloških reakcija koje se završavaju stvaranjem tromba, koji uz spazam dovodi do delimične ili potpune okluzije koronarne arterije i prestanka cirkulacije u određenom delu miokarda [1]. Ova akutna, nestabilna koronarna lezija je osnovna patofiziološka baza akutnog koronarnog sindroma (AKS).

Do rupture ili erozije aterosklerotične pločice dolazi češće pri manjoj stenozu, nego pri većoj. Aterosklerotične pločice sa mekanim lipidnim sadržajem i tanjom fibroznom kapijom češće su kod mladih osoba, a manje su stabilne od aterosklerotičnih pločica sa više fibroznog materijala. Objasnjenje da manja stenozna koronarne arterije može da dovede do okluzije i prekida cirkulacije jeste sledeće: prilikom rupture ili erozije pločice, tromb koji se stvara može da se širi prema lumenu, ali i u arterijski zid, čime se postiže da prethodno neznajna lezija postaje značajna [2].

Najnoviji podaci o značaju stabilnosti aterosklerotične pločice sugerišu da osim hroničnih i dugotrajnih, poznatih faktora rizika, kao što je hiperlipidemija, pušenje i hipertenzija, porodično opterećenje, šećerna bolest i drugi, akutno nastali, kao što je inflamacija, mogu biti od značaja u prelasku stabilne u nestabilnu formu koronarne bolesti (KB). Terapija statinima stabilizuje aterosklerotičnu pločicu u AKS, a ovaj efekat je nezavisan od antilipidnog efekta. Posebno se ističe nalaz povećanih markera inflamacije, kao što je fibrinogen i

C-reaktivni protein (CRP), koji je znak većeg rizika i loše prognoze kod ovih bolesnika [3].

Jedan od činilaca u patogenezi ishemijske bolesti srca (IBS) jeste inflamacija. Inflamacija je posledica ishemijske i nekroze miokarda, ali i moguća patogenetska komponenta odgovorna za koronarnu nestabilnost. Upala niskog stepena (*low-grade inflammation*) ili akutna sistemska upala dovodi do značajne endotelne disfunkcije. Najpoznatiji i najispitivaniji marker inflamacije je CRP, ali osim njega postoje i drugi: fibrinogen, interleukin-6 (IL-6), amiloid-A i ostali [4].

Lekari koji brinu o bolesnicima sa akutnim grudnim bolom konstantno manerivšu između nepotrebnih prijava i prevremenih otpusta visokorizičnih pacijenata. Postavljanje korektno dijagnoze kod bolesnika sa AKS bez ST segment elevacije može biti mnogo više izazovno od postavljanja dijagnoze kod bolesnika sa ST elevacijom. Neidentifikovani infarkti miokarda (IM) ostaju ozbiljan javni zdravstveni problem i dovode do uzrokovanja loših slučajeva u okolnostima hitne službe [5].

Za postavljanje dijagnoze AKS treba se pridržavati kriterijuma koje je dala Svetska zdravstvena organizacija (SZO):

- Postojanje bola u grudima
 - Evolutivne promene na serijski uzimanim EKG
 - Evolutivne promene serumskih kardijalnih markera
- Dijagnoza se postavlja sa velikom verovatnoćom, ako postoje dva od tri navedena kriterijuma.

Preporuke za praćenje biohemijskih markera nekroze miokarda u AKS [6].

Klasa I

U prvih 6 h od nastanka tegoba uzeti kreatin kinazu MB (CK-MB) *mass* ili troponin, i odrediti ponovo ove markere nakon 6–12 h (nivo dokaza: C)

Skraćenice

CRP	– C-reaktivni protein
AKS	– akutni koronarni sindrom
IM	– infarkt miokarda
CK	– kreatin kinaza
AIM	– akutni infarkt miokarda
IBS	– ishemijska bolest srca
CPK	– kreatin fosfokinaza
KV	– kardiovaskularni
IL	– Interleukin
NAP	– nestabilna angina pektoris
RAF	– reaktivna akutna faza
KB	– koronarna bolest

Klasa IIa

Odrediti mioglobin u prvih 6 h ili CK-MB izoforme (nivo dokaza: C)

Klasa IIb

Odrediti C-reaktivni protein i druge markere inflamacije (nivo dokaza: B)

Klasa III

- 1) praćenje totalnog CK (nivo dokaza: C)
- 2) CK-MB i mioglobina posle 48 h od nastanka AIM (nivo dokaza: C)

Cilj rada je bio pomoć u identifikaciji osoba sa visokim rizikom za AKS pomoću evolutivnih promena serumskih kardijalnih markera.

Materijal i metode

Metod analize sumira rezultate više nezavisno objavljenih kliničkih studija (*Physicians' Health Study, Woman' Health Study, COURAGE, TIMI IIA, TIMI IIB, FRISC, KIHD, GUSTO IV, GUSTO IIA*

study), kao i pregled literature i baza podataka: MEDLINE, PubMed, KOBSON.

Analiza je omogućila rešavanje postojećih nedoumica i tačniju procenu postavljanja dijagnoze i uspeha lečenja. Ona je pomoć lekaru pri donošenju odluka o terapijskom postupku (Medicina zasnovana na dokazima – *Evidence based medicine*), oblikuje naučno utemeljena uputstva za kliničku praksu (Klinička praksa utemeljena na dokazima – *Evidence based practice*) i pruža doprinos daljim istraživanjima.

Rezultati

Među sistemske markere inflamacije spadaju:

C-reaktivni protein najviše je ispitivan inflamacioni marker. Ima visoku osetljivost, ali malu specifičnost. Medikamentozna terapija statinima i aspirinom snižava vrednost CRP, te, prema novijim saznanjima, može biti posebno korisna kod bolesnika sa povišenim vrednostima CRP. Kardioprotektivni efekti malih doza aspirina, prvenstveno se temelje na antiinflamatornom i na antiagregacijskom delovanju [7]. Statini antiinflamatorno dejstvo postižu inhibicijom ekspresije adhezivnih molekula na endotelnim ćelijama. CRP postiže aterosklerozu na više načina: ima protrombotsko dejstvo, izaziva endotelnu disfunkciju i postiže peroksidaciju lipida. Može se naći u intimi arterija na mestima aterogeneze, hemotaktičan je za monocite, koji iz krvi migriraju u intimu i mediju arterija i transformišu ga u makrofage. CRP se u *in vitro* uslovima vezuje za LDL i aktivira sastav kompleksa. Koncentracija CRP u serumu predstavlja dobar pokazatelj rizika, ne samo osoba kod kojih postoje

Tabela 1. Prikaz kliničkih studija i tipa markera inflamacije/markera nekroze miokarda kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom
Table 1. Review of clinical studies and inflammation marker type/myocardial necrosis marker in patients with acute coronary syndrome

Kliničke studije	Godina i broj bolesnika	Tip i koncentracija markera inflamacije/markera nekroze miokarda	Predikcija rizika (smrt/IM)
<i>Clinical study</i>	<i>Year and number of patients</i>	<i>Type and concentration of inflammation marker/myocardial necrosis marker</i>	<i>Risk predicting (death/IM)</i>
<i>Physician's Health study</i>	1982. godina/year (15 000 bolesnika/patients)	CRP/ CRP	↑ (p < 0,001)
<i>Women's Health study</i>	1993–2003. godina/year/ (1 750 000 bolesnika/patients)	hs-CRP (>=3,0 mg/L) hs-CRP (>=3,0 mg/L)	↑
<i>COURAGE trial</i>	1999–2004. godina/year (2 387 bolesnika/patients)	troponin troponin	99% (≥ 10%)
<i>TIMI IIA substudy</i>	1998. godina/year (597 bolesnika/patients)	–↑ serum amyloid A (SAA) – negativni kardio-specifični troponin (cTnT) i AA –↑ serum amyloid A (SAA) – negative cardio-specific troponin (cTnT) i SAA	– 6,28 vs. 0,75 mg/dL (p=0,002) – 9,1 vs. 3,6 vs. 0,7% (p < 0,002) (umrli vs. preživeli/deaths vs. survivals)
<i>TIMI IIB study</i>	1999. godina/year (1404 bolesnika/patients)	troponin I (0,4 ng/mL)	↑
<i>FRISC study group</i>	1996. godina/year (1 506 bolesnika/patients)	– CRP (>10 mg/L) – troponin T (0,06-0,59 µg/L) – CK-MB (6 µg/L) – troponin (T > 0,1 µg/L)	– 2,3% – 6,4% – 8,7% – 10,8%
<i>KIHD study</i>	2005. godina/year (2 682 bolesnika/patients)	hs-CRP (>= 3,0 mg/L)	↑
<i>GUSTO IV substudy</i>	2003. godina/year (7 800 bolesnika/patients)	– CRP – cTnT	– 5,6%, 4,7%, 5,2% i 5,9% (p=0,48)
<i>GUSTO IIA study</i>	1996. godina/year (855 bolesnika patients)	troponin T (> 0,1 ng/mL)	↑

*Iz table se vidi značaj markera inflamacije i markera nekroze miokarda u predikciji kardiovaskularnih događaja

*The table points to the importance of inflammation markers and myocardial necrosis markers in predicting cardiovascular events

Tabela 2. Predikcija smrti/infarkt miokarda (30 dana) na osnovu odnosa Troponin-T i C-reaktivnog proteina (*GUSTO IV sub study*)
Table 2. Predicting death/myocardial infarction (30 days) according to the relation between Troponin T and C-reactive protein (*GUSTO IV sub study*)

Troponin T (μg/L)	≤ 0,01	0,01–0,12	0,12–0,47	> 0,47	p Value*
CRP (mg/L)					
≤ 1,84	2,4 (16)	9,4 (45)	11,1 (43)	9,2 (23)	< 0,001
1,84–3,96	3,4 (18)	7,9 (35)	8,2 (37)	11,0 (39)	< 0,001
3,96–9,62	4,6 (20)	9,0 (35)	7,9 (38)	10,6 (50)	< 0,003
> 9,62	3,3 (12)	11,9 (37)	12,2 (52)	12,5 (85)	< 0,001
p value*	0,18	0,26	0,60	0,16	

i drugi činioci rizika već i kod onih koje imaju nizak nivo LDL u krvi. Povišeni CRP, kao odraz inflamacione komponente ateroskleroze, može pomoći objašnjenju pojave da mnoge osobe dožive akutni infarkt miokarda (AIM) ili moždani udar, iako imaju normalne koncentracije lipida u krvi [8]. Pokazano je da seropozitivnost na infektivne agense nije u korelaciji sa povišenim vrednostima CRP. CRP se pokazao visoko prediktivnim za buduća kardiovaskularna (KV) događanja, poput sledećeg IM, moždanog udara, periferne arteriopatrije, kao što su pokazale *Physicians' Health Study*, *Woman' Health Study* [7] (**Tabela 1**). U kombinaciji sa ostalim faktorima rizika, poput povišenog ukupnog holesterola i niskog HDL holesterola, povećava se prediktivna vrednost za buduće KV neželjene događaje u odnosu na prediktivne vrednosti pojedinačno uzetih faktora rizika.

Osim prediktivne vrednosti (**Tabela 2**), CRP se pokazao korisnim i u nadziranju evaluacije rizika tokom KV bolesti i njihovog lečenja. Terapija statinima u primarnoj i sekundarnoj prevenciji, dovodi do smanjenja rizika KV oboljenja i odgovarajućeg sniženja vrednosti CRP najverovatnije smanjenjem hronične inflamacije [9]. Na osnovu ispitivanja CRP nađeno je da je povišen kod bolesnika sa nestabilnom anginom pectoris (NAP), što ukazuje na to da je inflamatorna komponenta zastupljenija u hroničnoj, nestabilnoj leziji nego kod izolovanih lezija s dominantnom trombotskom komponentom, koje su inače karakterističnije za koronarnu bolest mlađih osoba. Povišene vrednosti CRP ukazuju i na lošiju intrahospitalnu i kratkotrajnu posthospitalnu prognozu [10].

Interleukin-6 jeste citokin koji proizvode različite ćelije u telu, uključujući limfocite, monocite, fibroblaste i endotelne ćelije. U spektru funkcija najvažnija je funkcija sistemskog inflamatornog odgovora. U akutnu fazu uključeni su različiti citokini, ali je samo IL-6 onaj koji stimuliše sintezu svih reaktanata akutne faze (RAF), uključujući CRP, serumski amiloid-A, fibrinogen, α 1-himotripsin i haptoglobin. IL-6 ima ključno mesto u regulaciji inflamatornog odgovora. Nekoliko studija potvrdilo je njegovu prediktivnu vrednost za buduće KV događaje [7]. Vrednosti CRP u snažnoj su korelaciji sa vrednostima IL-6, sugerirajući da merenje CRP može indirektno ukazivati na vrednost IL-6 [11]. Pokazalo se da i psihički stres, kao činilac rizika KV bolesti, može delo-

vati putem povećanja IL-6, upućujući da je on deo normalnog odgovora na stres.

Fibrinogen je RAF, preteča fibrina i koagulacione kaskade. Sastoji se od tri para polipeptidskih lanaca (α , β , γ). Sintaza β -lanca limitirajuća je u sintezi fibrinogena i upravo na tom nivou deluje IL-6, koji je na taj način izuzetno važan u regulaciji nivoa fibrinogena. Fibrinogen se smatra, uz ostale klasične činioce rizika, snažnim pokazateljem KV bolesti. Zanimljivo je da hormonska supstituciona terapija znatno smanjuje incidenciju KB kod žena u postmenopausalnom razdoblju i da snižava vrednosti fibrinogena.

Sedimentacija eritrocita (SE) gotovo se već 50 godina koristi kao RAF. Pokazatelj je, osim akutne i hronične upale i tkivnog oštećenja, kolagenoza i mnogih malignih bolesti. Oblaganje eritrocita fibrinogenom i drugim plazmatskim proteinima, poput imunoglobulina, pomaže neutralizaciji površinskog negativnog naelektrisanja koje normalno odbija i tako podstiče agregaciju eritrocita i ubrzava sedimentaciju [7].

Dosad su utvrđena tri biohemijska markera za detekciju miokardnog ćelijskog oštećenja: enzimski markeri nekroze miokarda – kreatin kinaza MB i proteinski markeri nekroze miokarda – mioglobin i srčani troponini.

Kreatin kinaza MB godinama je bila zlatni standard za detekciju miokardne ćelijske nekroze, uprkos ograničenjima koja su u vezi sa dijagnostičkom tačnošću i senzitivnošću. Nove esej generacije za imunološko određivanje popravile su analitičku tačnost, ali nisu znatno poboljšale senzitivnost. Ograničenje CK-MB merenja je i kasni porast u okolnostima AIM. Novi markeri su uvedeni da prevaziđu ova ograničenja: kod AIM, CK-MB nivoi rastu dvostruko od normalnih nivoa od 6 sati, sa vrhom unutar 24 sata. Pojedinačno merenje CK-MB ne može biti pouzdano da pomogne u odlučivanju pri prijemu/otpustu, zato što ono ne dostiže adekvatnu negativnu prediktivnu vrednost za AKS. Serijsko merenje CK-MB preko 6 do 9 časova upotrebljava se široko i smatra se signifikantnim u isključivanju AIM ako su vrednosti negativne, dozvoljavajući dalje dijagnostičke testove ili otpust iz intenzivne nege. Druga vrsta strategije jeste ispitivanje promena u CK-MB vrednostima unutar 2 sata od prezentacije. Porast CK-MB $\geq 1,6$ ng/ml tokom perioda od 2 sata nakon prezentacije dostiže senzitivnost za detekciju AIM od 94%, što je bolje nego upotreba pojedinačne vrednosti CK-MB na 2 sata (75%). Bolesnici sa oboljenjem skeletnih mišića, akutnim opterećenjem mišića, hroničnom bubrežnom insuficijencijom ili upotrebom kokaina mogu imati elevaciju CK-MB u odsustvu IM [5].

Mioglobin je najbolji raspoloživi rutinski marker za rano otkrivanje AIM. Posle početka bola, dostiže elevirane serumske koncentracije unutar 2 sata i vrh unutar 4–6 sati. Ovo rezultira visokom senzitivnošću za detekciju IM, kada se isključe bolesnici sa traumom ili bubrežnom insuficijencijom. Specifičnost mu je niska, a negativne prediktivne vrednosti opadaju brzo, zato što ima kratak poluživot. Ima najmanju molekulsku težinu i oslobađa se mnogo brže nego CK-MB i srčani troponini, tokom AIM. Serumski mioglobinski nivoi rastu

brže nego CK-MB, dostižući dvostruke vrednosti unutar 2 sata, sa vrhom unutar 4 sata od AIM i početka simptoma. Senzitivnost mioglobina u vreme prezentacije AIM u hitnoj službi bila je 49%, prelazeći senzitivnost CK-MB ili troponina, ali mu je specifičnost samo 87%. U jednoj studiji je nađeno da elevirane serumske koncentracije mioglobina predviđaju rizik nepovoljnih KV događaja i identifikuju visokorizične bolesnike koji nisu identifikovani na osnovu kliničkih karakteristika, CK-MB ili prema srčanom troponinu T [5].

Srčani troponini su uvedeni da prevaziđu ograničenja CK-MB i mioglobin merenja. Postoje 3 tipa troponina (T, I, i C) koji čine troponin-kompleks. Troponini T i I su strukturni proteini koji moduliraju interakciju između aktina i miozina u skeletnih i srčanih miocita. Mada su istisnuti iz skeletnih mišića, troponini T i I (ne i troponin C) imaju izoforme koje su jedinstvene za srčane miocite. Suprotno od CK-MB i mioglobina, srčani troponini I i T obično nisu detektibilni u perifernoj krvi zdravih osoba i pokazuju veći porast iznad referentnih vrednosti u okolnostima miokardne nekroze. Omogućavaju detekciju vrlo slabih „signal” oslobađanja iz srčanih miocita. Kod otprilike 1/3 bolesnika sa AKS bez ST elevacije, nađeni su elevirani troponini. Kardijalni troponini ostaju elevirani posle IM 10 do 14 dana. Troponin T i troponin I imaju prednost nad CK-MB za inicijalnu dijagnozu IM i nude dodatne dijagnostičke informacije. Elevacija srčanih troponina može se pojaviti i u okolnostima neishemijskog miokardnog oštećenja. Povećanje srčanih troponina I i T je mnogo specifičnije nego drugih markera miokardnog oštećenja. Posle AIM, srčani troponini I i T su povećani 6 sati, vrh im je na 12 do 24 sata, za 7 do 10 dana [12,13]. Troponini I i T imaju veću specifičnost za miokardijalnu nekrozu nego CK-MB kod bolesnika sa AKS. Kod bolesnika sa simptomima AKS, srčani troponin I je pokazao da ima sličnu senzitivnost i specifičnost kao CK-MB za detekciju AIM. Kod bolesnika sa neselektivnim sindromom grudnog bola i sa AKS, elevacija srčanog troponina I predviđa KV komplikacije, nezavisno od CK-MB i EKG. Minorno povećanje srčanih troponina T i I identifikuje bolesnike koji će imati koristi od rane invazivne tretman strategije. Srčani troponin T je nezavisni marker KV rizika kod bolesnika sa AKS. Procenjujući prediktivne osobine pojedinih vrednosti srčanog troponina I u vreme prijema za AIM (kombinovana analiza četiri studije), nađena je senzitivnost 39% i specifičnost 93%. Analize šest studija srčanog troponina T našle su iste rezultate. Bolesnici sa negativnim markerima zahtevaju dalju evaluaciju i testiranje [14].

Diskusija

Između 30% i 50% bolesnika sa IBS ima povišeni serumski nivo inflamatornih markera, od kojih su najbolji proučeni CRP, IL-6, TNF- α (*tumor necrosis factor- α*) i adhezivni molekuli: E-selektin, VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*) i ICAM-1 (*inter-*

cellular adhesion molecule-1) [15]. CRP je inflamatorni marker za koji je u brojnim prospektivnim epidemiološkim studijama pokazano da predviđa nastanak AIM, moždanog udara, perifernih arterijskih oboljenja i iznenadnu srčanu smrt kod naizgled zdravih ljudi [16]. Ovi visokokonzistentni klinički podaci u skladu su sa laboratorijski i eksperimentalno potvrđenom činjenicom da aterotromboza, kao bolest akumulacije holesterola u arterijama, predstavlja hronični inflamatorni proces [17]. Sa razvojem visokoosetljivih metoda za određivanje CRP (*high-sensitivity CRP*, *hsCRP*) sa detekcionim limitom od ~0,1 mg/l bilo je moguće određivanje CRP u opsegu koji je niži od detekcionog limita konvencionalnih metoda [18,19]. Predstavlja protein akutne faze, čije koncentracije najčešće i najbrže rastu (biološki poluzivot iznosi 19 sati), što ukazuje na to da je CRP deo prirodnog imunog odgovora. Posle oštećenja tkiva, koncentracija CRP može da poraste i do 1.000 puta u roku od 24 do 48 sati [20,21]. Nivo CRP je stabilan u dužem vremenskom intervalu, na njegovu koncentraciju ne utiče unošenje hrane i ne postoji cirkadijalni ritam, pa nije neophodno da uzorak bude uzet na tašte [16]. Dokazano je u mnogim studijama da upotreba statina u terapiji KB dovodi do smanjenja mortaliteta. U kontrolisanoj, randomizovanoj studiji Reversal dokazano je da upotreba statina, zahvaljujući njihovom antiinflamacionom dejstvu, znatno smanjuje vrednosti CRP [22]. CRP nije jedini biomarker za koji je pokazano da može da predvidi AIM i šlog. Kod osoba sa povišenim rizikom utvrđeno je povišenje nivoa aktivnosti IL-6, intercelijske adhezione molekule-1, citokin-1 inhibitora makrofaga i solubilnog liganda CD40 [23]. Određivanje ovih biomarkera nije posebno za rutinsku kliničku primenu. U hitnim prijemnim odeljenjima najveću mogućnost predviđanja CRP ima u grupi troponin negativnih bolesnika. U ovoj grupi bolesnika povišena vrednost CRP je povezana sa kratkoročnim, kao i sa dugoročnim rizikom, što omogućava primenu i drugih dodatnih načina u tretmanu. Kod bolesnika na prijemu u hitno odeljenje koji su troponin i CRP negativni malo je verovatno da je reč o koronarnom oboljenju [16]. Fibrinogen raste u AIM istom dinamikom kao i SE. Nema korelacije između vrednosti fibrinogena i veličine IM. Zasad nije poznato da povišene vrednosti fibrinogena imaju bilo kakav prognostički značaj. Veći nivo fibrinogena predviđa supsekventni AKS, dok su niži nivoi, uprkos povećanom nivou holesterola, povezani sa manjim rizikom od AKS. Postoji malo podataka i nisu konzistentni, što se tiče prognostičke uloge SE za buduća KV događanja [7]. SE je normalna prvog i drugog dana, a zatim raste i dostiže maksimalne vrednosti četvrtog i petog dana, da bi zatim više nedelja ostala povišena.

Markeri inflamacije koji su u fazi istraživanja su: CD40 ligand, mijelo-peroksidaza (MPO), monocitni hemoatraktant protein-1 (MCP-1), holin i plazma protein A udružen sa trudnoćom (PAPP-A).

Srčani mišić sadrži enzime i proteine koji se mogu detektovati prilikom nekroze kardiomiocita. Danas se

sve više koriste troponini T i I, kao i mioglobin. Smatra se da je za rano isključivanje IM mioglobin bolji od drugih. Od 3 do 6 sati njegova negativna prediktivna vrednost je 89%. Čak normalan mioglobin u prvih 6 sati ne isključuje IM [24].

Posle 6 sati, CPK-MB senzitivniji je i specifičniji od kreatin fosfokinaze (CPK). Troponin T, a naročito troponin I su unutar 6 sati od nastanka IM imali veliku pozitivnu prediktivnu vrednost. Negativna prediktivna vrednost nije idealna, pa se kod onih sa negativnim troponinom T ili I predlaže ponovno merenje posle 6 sati od prvog merenja. Smatra se da je njegova dijagnostička vrednost veća od CPK-MB. Posle 7 sati od nastanka IM veća je dijagnostička vrednost troponina nego mioglobina. Troponin se pokazao odličnim i za stratifikaciju bolesnika sa sumnjom na NAP i non-Q infarkt (i Q infarkt) [25–28]. Veličina infarkta može se proceniti vrednostima troponina merenim nakon 72 sata [29]. Nezavisno od terapije, povišene vrednosti troponina su nezavisan pokazatelj smrtnog ishoda u razdoblju od 30 dana i u dugoročnom praćenju bolesnika [30]. FRISC i GUSTO II u kliničkim studijama pokazano je da bolesnici koji su lečeni niskomolekularnim heparinom (dalteparin i enoksaparin) imaju sniženi mortalitet i smanjenu učestalost reinfarkta miokarda, dok bolesnici bez povišenog troponina nisu imali koristi od takvog terapijskog pristupa [31,32] (**Tabela 1**). Troponin je biološki marker izbora u otkrivanju oštećenja miokarda i kod bolesnika

s renalnom insuficijencijom, uključujući i bolesnike s terminalnom fazom zastoja bubrega koji su na hemodijalizi [33,34]. Povećane koncentracije srčanih troponina T i I mogu se otkriti i u nekim kliničkim stanjima, kao što su tHBI, embolija pluća, cerebrovaskularni insult ili sepsa [35]. Takođe, u sistemskoj inflamaciji tipa reumatoidnog artritisa (RA) nađena je hiperaktivnost endotela izazvana povećanjem proinflammatoryh citokina, pre svega TNF- α , sa posledičnom sintezom CRP i IL-6 koji imaju proaterogeni uticaj na endotel krvnih sudova i lipidni profil [36].

Markeri inflamacije, kao što su CRP, korisni su u predviđanju dugoročne prognoze, dok su markeri ćelijske nekroze, najviše srčani troponini, značajni za procenu akutne faze. *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)*, kao i *European Society of Cardiology (ESC)* uključuju merenje troponina u njihov dijagnostički algoritam za bolesnike sa AKS.

Zaključak

Markeri inflamacije u akutnom koronarnom sindromu imaju klinički značaj u postavljanju dijagnoze, proceni težine inflamacije, praćenju toka bolesti i prognoze. Troponini, markeri nekroze kardiomiocita idealni su markeri koji dozvoljavaju ranu detekciju bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom i omogućavaju započinjanje optimalnog tretmana.

Literatura

1. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71.
2. Madsen J, Grande P, Saunamaki K, Thayssen P, Kassis E, Eriksen U, et al. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). *Circulation*. 1997;96(3):748-55.
3. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined: a consensus document. *Eur Heart J* 2000;21:1502-13.
4. Mirat J i sur. Upalni biljezi u akutnom koronarnom sindromu. *Acta Med Croat* 2004;2:115-7.
5. Ćirić-Zdravković S, Petrović-Nagorni S, Pavlović M, Radosavljević M, Krstić N, Branković D, et al. Markeri miokardne nekroze i markeri inflamacije u proceni akutnog koronarnog sindroma. Niš: Klinika za kardiovaskularne bolesti; 2006.
6. ACC/AHA 2007. Guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1-157.
7. Mirat J, i sur. Upalni biljezi u akutnom koronarnom sindromu. *Acta Med Croat* 2004;2:124-9.
8. Reiner Z, Tedeschi-Reiner E. Novije spoznaje o patofiziologiji ateroskleroze. *Liječ Vjesn* 2001;123:26-31.
9. Dzau V. Risk assessment in cardiovascular disease: from traditional risk factors to genomics. *Eur Heart J* 2000;(Suppl F):F48-F55.
10. Maseri A, Cianflone D. Inflammation in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2002;4(Suppl B):B8-B13.
11. Bataille R, Klein B. C-reactive protein levels as a direct indicator of interleukin-6 levels in humans in vivo. *Arthritis Rheum* 1992;35:982-3.
12. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1996;335 (18):1342-9.
13. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med*. 1992;327:146-50.
14. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Lehrke S, et al. Admission troponin T level predicts clinical outcomes. TIMI flow, and myocardial tissue perfusion after primary percutaneous intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2001;104:630-5.
15. Jofre R, Rodriguez-Benitez P, Lopez-Gomez JM, et al. Inflammatory syndrome in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(Suppl 3):S274-S280.
16. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363-9.
17. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-26.
18. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem* 1999;45(12):2136-41.
19. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001;47(3):403-11.

20. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-47.
21. Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
22. Nissen SE, Tuzen EM, Schoenhagen P. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomised controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071-80.
23. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res*. 2001;89:763-71.
24. de Winter RJ, Koster RW, Sturk A, Sanders GT. Value of myoglobin, troponin T, and CK-MB mass in ruling out an acute myocardial infarction in the emergency room. *Circulation*. 1995;92(12):3401-7.
25. Ravkilde J, Nissen H, Horder M, Thygesen K. Independent prognostic value of serum creatine kinase isoenzyme MB mass, cardiac troponin T and myosin light chain levels in suspected acute myocardial infarction: analysis of 28 months of follow-up in 196 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:574-81.
26. Stubbs P, Cllinson P, Moseley D, Greenwood T, Neble M. Prospective study of the role of cardiac troponin T in patients admitted with unstable angina. *BMJ* 1996;313:262-4.
27. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. *J Am Coll Cardiol* 1997;29 (1):43-8.
28. Solymoss BC, Bourassa MG, Wesolowska E, Dryda I, Th roux P, Mondor L, et al. The role of cardiac troponin T and other new biochemical markers in evaluation and risk stratification of patients with acute chest pain syndromes. *Clin Cardiol*. 1997;20(11):934-42.
29. Licka M, Zimmermann R, Zehelein J, et al. Troponin T concentrations 72 hours after myocardial infarction as a serological estimate of infarct size. *Heart*. 2002;87:520-4.
30. Giannitsis E, M ller-Bardorff M, Lehrke S, et al. Admission troponin T level predicts clinical outcomes, TIMI flow, and myocardial tissue perfusion after primary percutaneous intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation* 2001;104(6):630-5.
31. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. *J Am Coll Cardiol* 1997;27: 23-9.
32. Morrow DA, Antman EM, Tanasijevic M, et al. Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina: a TIMI-11B substudy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1812-7.
33. McCullough PA, Nowak RM, Foreback C, et al. Performance of multiple cardiac biomarkers measured in the emergency department in patients with chronic kidney disease and chest pain. *Acad Emerg Med*. 2002;9(12):1389-96.
34. McLaurina MD, Apple FS, Falahati A, et al. Cardiac troponin I and creatine kinase-MB mass to rule out myocardial injury in hospitalized patients with renal insufficiency. *Am J Cardiol* 1998;82:973-5.
35. Bozbas H, Yildirir H, Muderrisoglu H. Cardiac enzymes, renal failure and renal transplantation. *Clin Med Res* 2006;1:79-84.
36. Obradovi -Toma evi  B, Vuja inovi -Stupar N, Toma evi  R. Ehokardiografska procena dijastolne funkcije kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom. *Med Pregl* 2009;52(11-12):522-8.

Summary

Introduction

Biochemical cardiac markers play an important role in diagnosing and treatment of patients with acute coronary syndrome. Markers of myocytes necrosis, troponins, have been recommended for diagnosing and treatment of myocardial infarction with ST segment elevation, myocardial infarction without ST segment elevation and unstable angina pectoris. Two more groups of cardiac markers have been gaining in importance: inflammation markers and cardiac function markers. The objective of this study was the risk stratification and identification of patients with coronary syndrome, who could take advantage from evolutionary changes of serum cardiac markers.

Material and Methods

The method of the analysis sums up the results of independently published studies and literature and data base review, such as MEDLINE, PubMed and KOBSON.

Key words: Predictive Value of Tests; Acute Coronary Syndrome; Biological Markers; Risk Factors; C-Reactive Protein; Interleukin-6; Blood Sedimentation; Inflammation Mediators + blood; Fibrinogen; Troponin; Creatine Kinase, MB Form; Myoglobulin

Rad je primljen 9. XII 2008.

Prihvaćen za štampu 23. XII 2008.

BIBLID.0025-8105(2010):LXIII:9-10:662-667.

Inflammation markers

Systemic and localized inflammation plays an important role in the development of acute coronary syndrome. The following inflammation markers are available: C-reactive protein, IL-2, sedimentation of erythrocytes and fibrinogen; as well as myocardial necrosis markers: creatine kinase MB, myoglobin and cardiac troponins.

Conclusion

Troponins are ideal markers which enable early detection of patients with acute coronary syndrome, whereas inflammation markers are helpful in diagnosing and assessing the severity of inflammation.

Reumatološka služba, Dom zdravlja Kragujevac¹
 Medicinski fakultet Kragujevac²
 Institut za zaštitu zdravlja Kragujevac³

Pregledni članak
 Review article
 UDK 616.728.3-002-073
 DOI: 10.2298/MPNS1010668Z

INFLAMACIJA U OSTEOARTROZI KOLENA – UZROK POGORŠANJA TEGOBA

INFLAMMATION IN KNEE OSTEOARTHROSIS – CAUSE OF AGGRAVATION

Sandra ŽIVANOVIĆ¹, Sandra NIKOLIĆ², Milorad JEVTIĆ² i Sanja KOCIĆ³

Sažetak – Osteoartroza kolena je degenerativno oboljenje koje uzrokuje intenzivne tegobe. Cilj rada je bio uporedna analiza kliničkog i artrosonografskog pregleda kod bolesnika sa osteoartrozom kolena. Kod 88 bolesnika urađen je klinički pregled kolena, utvrđen izliv, obim fleksije, intenzitet bola određen ocenom bolesnika na vizuelnoj analognoj skali za bol, funkcionalna sposobnost *Health Assessment Questionnaire* indeksom, veličina sinovitisa i efuzije artrosonografski. Srednja vrednost veličine sinovitisa u suprapatelarnom recesusu kod bolesnika sa znatnim izlivom je 6,68 (2,93–10,04) mm ($p=0,000$), medijalnom 1,57 (0–5,53) mm ($p=0,006$), lateralnom 6,18 (3,44–7,10) mm ($p=0,000$). Bolesnici sa umerenim i minimalnim izlivom imali su sinovitis samo u lateralnom recesusu, veličine 2,21 (0–5,01) mm i 2,12 (0–3,43) mm. Ocena bola na VAS je najveća kod bolesnika sa znatnim izlivom 70 (60–95) ($p=0,014$), efuzijom 60 (50–80) ($p=0,024$), sinovitisom nodularnog tipa 70 (50–90) ($p=0,029$). Srednja vrednost obima fleksije kod bolesnika sa znatnim izlivom je 90 (82,5–90)° ($p=0,000$), *Health Assessment Questionnaire* indeksa 1,99 (1,49–2,30) ($p=0,078$). Umeren ili znatan izliv, efuzija i sinovitis nodularnog tipa povećavaju bol. Bolesnici sa većom funkcionalnom nesposobnošću imaju intenzivniji bol, znatan izliv u lateralnom recesusu i znatno limitirane pokrete.

Cljučne reči: Osteoartritis kolena; Dijagnoza; Ultrasonografija; Zapaljenje + komplikacije; Sinovitis; Ograničena pokretljivost; Opseg pokreta u zglobu; Bol

Uvod

Osteoartroza (OA) kolena je degenerativno oboljenje zglobova progresivnog karaktera. Periodično, zbog sekundarno nastale inflamacije i proliferacije sinovijalne membrane [1], može nastati otok koji uzrokuje intenzivne bolove i ograničene pokrete u kolenu i remeti svakodnevne aktivnosti [2]. Cilj rada je bio uporedna analiza kliničkog i artrosonografskog pregleda (UZ) kod bolesnika sa OA kolena.

Materijal i metode

Analizom je obuhvaćeno 88 bolesnika sa dijagnozom primarne osteoartroze kolena prema kriterijumima ACR (*American College of Rheumatology*) koji su imali prve simptome bolesti najmanje šest meseci pre početka studije.

Kriterijumi za isključenje bolesnika iz istraživanja bili su: bolesnici sa povredom kolena šest meseci pre uključivanja u istraživanje, bolesnici sa totalnom ili parcijalnom endoprotezom ili osteotomijom kolennog zgloba, artroskopija kolennog zgloba poslednjih godinu dana, bolesnici koji su primili intraartikularno kortikosteroid ili hondroprotektiv poslednje četiri nedelje pre uključivanja u istraživanje.

Urađen je klinički i UZ pregled kolena. Intenzitet bola kolena je određen na osnovu ocene bolesnika na Vizuelnoj analognoj skali za bol (VAS), obim fleksije izmeren je goniometrom, funkcionalna sposobnost *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) indeksom, a veličina sinovitisa artrosonografskim pregledom u B-modu na aparatu SDU-1200 koristeći linearnu sondu od 10 MHz. Prednjim longitudinal-

nim pristupom utvrđeno je prisustvo ili odsustvo znakova sinovijalne inflamacije: efuzija, definisana kao veličina izliva veća od 4 mm u suprapatelarnom lateralnom i/ili medijalnom recesusu kolena; sinovitis, definisan kao zadebljanje sinovijalne membrane veće od 4 mm. Meri se maksimalna dubina izliva i debljina sinovijalnog tkiva izraženo u mm. Morfološki je izliv označen kao odsutan ili prisutan kao minimalan, umeren ili znatan, sinovitis kao odsutan ili prisutan (nodularno, difuzno ili nodularno-difuzno).

U radu su korišćene deskriptivne statistike: aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, kvartili. Za ispitivanje normalnosti raspodele obeležja korišćeni su testovi Kolmogorov-Smirnov i Shapiro-Wilk. Poređenje srednjih vrednosti dveju populacija rađeno je pomoću nezavisnog t-testa i Mann-Whitneyevog testa. Zavisnost kategorijskih promenljivih rađena je pomoću Hi-kvadrat testa. Zavisnost neprekidnih promenljivih ispitivana je pomoću Spearmanovog koeficijenta korelacije. Linearna regresija korišćena je za ispitivanje zavisnosti neprekidne promenljive od drugih promenljivih. Kod regresija je upotrebljena i metoda Backward.

Rezultati

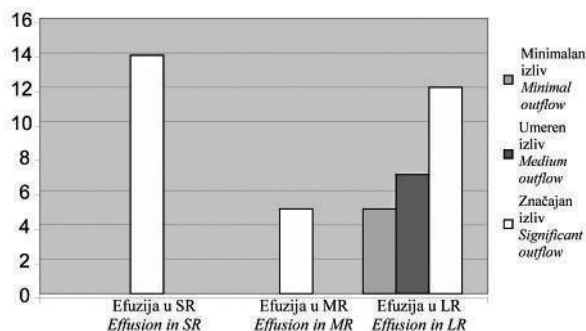
Artrosonografija je urađena kod 88 bolesnika, 20 (22,7%) muškaraca i 68 (77,3%) žena sa primarnom OA kolena.

Na osnovu kliničkog pregleda utvrđen je minimalan izliv kod 34,1% bolesnika, umeren kod 22,7%, znatan kod 4,5%, a bez izliva je bilo 38,6% bolesnika.

Proliferacija sinovijalne membrane (sinovitis) dokazana je kod 67% bolesnika, 17,0% je imalo nodu-

Skraćenice

- VAS – vizuelno analogna skala za bol
- HAQ index – *Health Assessment Questionnaire*
- LR – lateralni recesus
- MR – medijalni recesus
- SR – suprapatelarni recesus
- OA – osteoartroza
- UZ – ultrazvuk
- ACR – *American Colege of Rheumatology*
- EULAR – *European League Against Rheumatism*



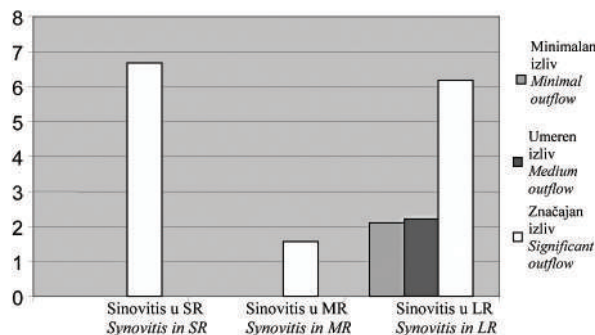
Grafikon 1. Poređenje srednjih vrednosti (medijana) veličine efuzije u suprapatelarnom, medijalnom i/ili lateralnom recesusu između bolesnika sa odsutnim, minimalnim, umerenim ili znatnim izlivom

Graph 1. Comparison of mean values (median) of size of effusion in suprapatellar, medial and/or lateral recess among patients with absent, minimal, medium and significant outflow

larni, 30,7% difuzan, a 19,3% nodularno-difuzni tip sinovitisa.

Kod 75% bolesnika UZ je utvrđena efuzija. U suprapatelarnom recesusu (SR) nađena je kod 28,4% bolesnika, u medijalnom (MR) kod 27,3%, a u lateralnom (LR) kod 62,5%.

Postoji znatna razlika srednjih vrednosti veličine efuzije u suprapatelarnom ($p=0,000$), medijalnom ($p=0,008$) i lateralnom recesusu ($p=0,000$) između bolesnika kod kojih je izliv odsutan, minimalno, umereno ili znatno prisutan.



Grafikon 2. Poređenje srednjih vrednosti (medijana) debljine sinovitisa u suprapatelarnom, medijalnom i/ili lateralnom recesusu između bolesnika sa odsutnim, minimalnim, umerenim ili znatnim izlivom

Graph 2. Comparison of mean values (median) of thickness of synovitis in suprapatellar, medial and/or lateral recess among patients with absent, minimal, medium and significant outflow

Srednja vrednost veličine efuzije u suprapatelarnom recesusu kod bolesnika sa znatnim izlivom je 13,85 (10,36–17,43) mm, u medijalnom recesusu 4,9 (0–10,22) mm, a u lateralnom recesusu 12 (11,34–14,50) mm. Ako postoji umeren ili minimalan izliv, efuzija se pojavljuje samo u lateralnom recesusu i to kod bolesnika sa umerenim izlivom veličine 6,94 (1,16–8,13) mm, a kod bolesnika sa minimalnim izlivom 4,9 (0–7,25) mm.

Postoji znatna razlika srednjih vrednosti debljine sinovitisa u suprapatelarnom ($p=0,000$), medijalnom ($p=0,006$) i lateralnom recesusu ($p=0,000$) između bolesnika kod kojih je izliv odsutan, minimalno, umereno ili znatno prisutan.

Srednja vrednost debljine sinovitisa u suprapatelarnom recesusu kod bolesnika sa znatnim izlivom je 6,68 (2,93–10,04) mm, u medijalnom recesusu 1,57 (0–5,53) mm, a u lateralnom recesusu 6,18

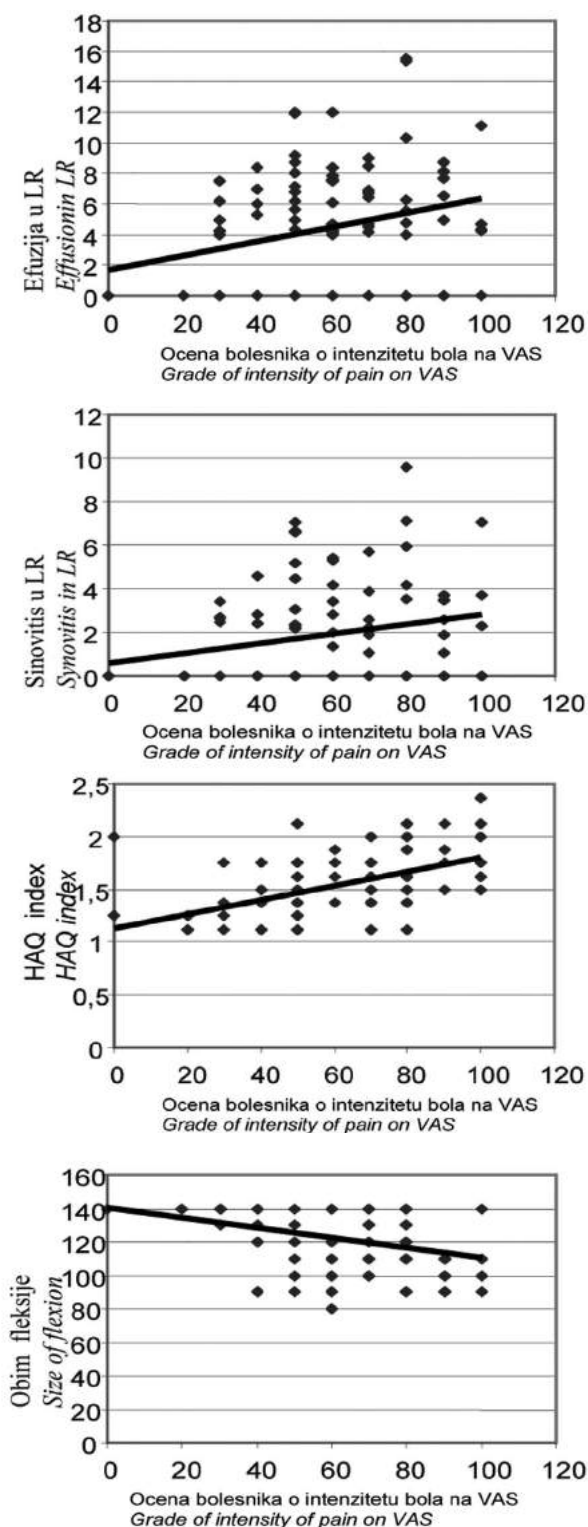
Tabela 1. Poređenje srednjih vrednosti (medijana) ocene bolesnika o intenzitetu bola na VAS između bolesnika bez izliva, sa minimalnim, umerenim ili znatnim izlivom pri kliničkom pregledu i sa prisutnom ili odsutnom efuzijom i sinovitisom viđenih artrosonografskim pregledom

Table 1. Comparison of mean values (median) of grades given by the patients of intensity of pain on VAS among patients with absent, minimal, medium and significant outflow by clinical examination and with absent or present effusion and synovitis by artrosonography

Efuzija Effusion	Ocena bolesnika na VAS Grade given by patients on VAS		
	Medijana/Medians		
Odsutan/Absent	25	50	75
Prisutna/Present	30	50	72,5
	50	60	80
			$p = 0,024$

Izliv/Outflow	Ocena bolesnika na VAS Grade given by patients on VAS		
	Medijana/Medians		
Odsutan/Absent	25	50	70
Minimal/Minimal	30	50	70
Umeren/Medium	50	60	72,5
Značajan/Significant	50	60	80
	60	70	95
			$p = 0,014$

Sinovitis/Synovitis	Ocena bolesnika na VAS Grade given by patients on VAS		
	Medijana/Medians		
Odsutan/Absent	25	50	75
Nodularan/Nodular	30	50	75
Difuzan/Diffuse	50	70	90
Nod.dif./Nod.diff.	50	60	70
	50	60	80
			$p = 0,029$



Grafikon 3. Povezanost srednjih vrednosti (medijana) ocene bolesnika na VAS bola sa efuzijom i sinovitisom u lateralnom recesusu, obimom fleksije i vrednostima HAQ indeksa
Graph 3. Correlation between mean values (median) of grades given by patients of intensity of pain on VAS and effusion and synovitis in lateral recess, size of flexion and mean value (medi-

an) of HAQ index (3,44–7,10) mm. Ako postoji umeren ili minimalan izliv, sinovitis se pojavljuje samo u lateralnom recesusu, i to kod bolesnika sa umerenim izlivom veličine 2,21 (0–5,01) mm, a kod bolesnika sa minimalnim izlivom 2,12 (0–3,43) mm.

Poređenje srednjih vrednosti (medijana) ocene bolesnika o intenzitetu bola na VAS između bolesnika bez izliva, sa minimalnim, umerenim ili znatnim izlivom pri kliničkom pregledu i sa prisutnom ili odsutnom efuzijom i sinovitisom viđenih artroskopografijom.

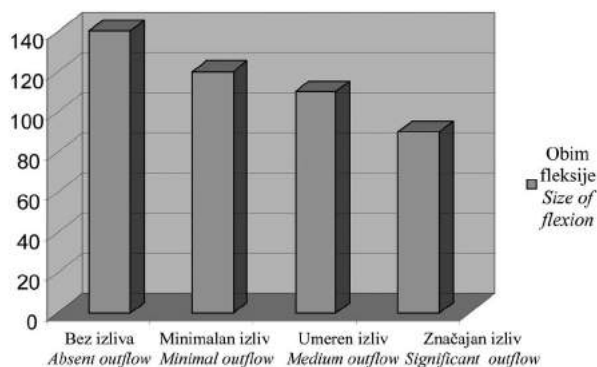
Kod bolesnika bez izliva ocena bola na VAS je bila 50 (30–70), sa minimalnim i umerenim izlivom 60 (50–80), a sa znatnim izlivom 70 (60–95) ($p=0,014$).

Kod bolesnika bez efuzije ocena bolesnika na VAS je bila 50 (30–72,5), a kod bolesnika sa efuzijom 60 (50–80) ($p=0,024$).

Kod bolesnika bez sinovitisa srednja vrednost ocene bolesnika na VAS je bila 50 (30–75), kod bolesnika sa sinovitisom nodularnog tipa 70 (50–90), kod bolesnika sa sinovitisom difuznog tipa je 60 (50–70) i kod bolesnika sa sinovitisom nodularno-difuznog tipa 60 (50–80) ($p=0,029$).

Postoji znatna povezanost u pozitivnom smeru ocene bolesnika na VAS bola sa ultrazvučno izmerenom efuzijom u lateralnom recesusu ($r=0,238$, $p=0,025$), sa ultrazvučno izmerenom debljinom proliferisane sinovijalne membrane u lateralnom recesusu ($r=0,215$, $p=0,044$), kao i sa srednjim vrednostima sa HAQ indeksa ($r=0,502$, $p=0,000$), a u negativnom smeru sa obimom fleksije kolena pri kliničkom pregledu ($r=-0,346$, $p=0,001$).

Nije nađena povezanost ocene na VAS sa veličinom efuzije u SR ($r=0,086$, $p=0,426$) i MR ($r=0,134$, $p=0,214$) i sinovitisom u SR ($r=0,095$, $p=0,380$) i MR ($r=0,014$, $p=0,899$).



Grafikon 4. Poređenje srednjih vrednosti (medijana) obima fleksije kolena između bolesnika kod kojih je izliv odsutan, minimalno, umereno ili znatno prisutan pri kliničkom pregledu
Graph 4. Comparison of mean values (median) of size of knee flexion among patients with absent, minimal, medium and significant outflow by clinical examination

Postoji znatna razlika srednjih vrednosti obima fleksije kolena ($p=0,000$) između bolesnika kod kojih je izliv odsutan, minimalno, umereno ili znatno prisutan.

Srednja vrednost obima fleksije kod bolesnika sa minimalnim izlivom je bila 120 (110–140)°, sa umerenim 110 (100–130)°, a sa znatnim 90 (82,5–90)° ($p=0,000$).

Postoji znatna razlika srednjih vrednosti HAQ indeksa između bolesnika kod kojih je izliv odsutan, minimalno, umereno ili znatno prisutan ($p=0,078$).

Srednja vrednost HAQ indeksa kod bolesnika sa odsutnim kliničkim izlivom je 1,37 (1,21–1,75), sa minimalnim takođe 1,37 (1,37–1,62), sa umerenim 1,62 (1,37–1,75) i sa znatnim 1,99 (1,49–2,30) ($p=0,078$).

Tabela 2. Poređenje srednjih vrednosti (medijana) HAQ indeksa između bolesnika kod kojih je izliv odsutan, minimalno, umereno ili znatno prisutan pri kliničkom pregledu

Table 2. Comparison of mean values (median) of HAQ index among patients with absent, minimal, medium and significant outflow by clinical examination

Izliv/Outflow	HAQ index/HAQ index					
	Medijana/Median					
	5	10	25	50	75	95
Odsutan/Absent	1,12	1,12	1,21	1,37	1,75	2,12
Minimal./Minimal	1,12	1,12	1,37	1,37	1,62	1,87
Umeren./Median	1,12	1,25	1,37	1,62	1,75	2,10
Značajan./Significant	1,37	1,37	1,49	1,99	2,30	.

$p=0,078$

Multivarijantna binarna logistička regresija pokazuje da HAQ indeks zavisi od prisustva lateralne efuzije u pozitivnom smeru ($p=0,014$).

Diskusija

Artrosonografija je urađena kod 88 bolesnika, 20 (22,7%) muškaraca i 68 (77,3%) žena sa primarnom OA kolena. Na osnovu kliničkog pregleda je utvrđen minimalan izliv kod 34,1% bolesnika, umeren kod 22,7%, znatan kod 4,5%, a bez izliva je bilo 38,6% bolesnika.

Prema novijim istraživanjima, slaganje između ACR kliničkih kriterijuma artroze i radiografskog nalaza artroze je nisko, senzitivnost 41%, a specifičnost 75% [3]. Kada je radiološka dijagnoza postavljena, već je nastala znatna zglobna destrukcija [4]. Mnoge studije su pokazale da UZ čak i u ranoj osteoartrozi jasno prikazuje sinovitis [5] i zato se preporučuje kao dopuna kliničkom pregledu. EULAR report, part 1 iz 2005. godine [6] preporučuje artrosonografska merenja i tehniku rada kojih smo se i mi pridržavali.

Proliferacija sinovijalne membrane (sinovitis) dokazana je kod 67% naših bolesnika, 17,0% je imalo nodularni, 30,7% difuzan, a 19,3% nodularno-difuzni tip sinovitisa. Kod 75% bolesnika artrosonografski je utvrđena efuzija. Naši rezultati su slični rezultatima nekoliko objavljenih studija, koje pokazuju na scintigrafskom i ehosonografskom nalazu zapaljenja u 51% [7] do čak 79% osteoartrotičnih zglobova [8].

Mnoge studije preporučuju artrosonografiju, kako za detekciju tako i za lokaciju zglobnih efuzija i sinovitisa [9,10]. U našem istraživanju najveći broj bolesnika, 62,5%, imao je efuziju u lateralnom recesusu (LR). U suprapatelarnom recesusu nađena je kod

28,4% bolesnika, a u medijalnom kod 27,3%. Srednja vrednost veličine efuzije bila je najveća u SR kod bolesnika sa znatnim izlivom i iznosila je 13,85 (10,36–17,43) mm ($p=0,000$), u LR je bila nešto manja – 12,0 (11,34–14,50) mm ($p=0,000$), a u MR je najmanja, 4,9 (0–10,22) mm ($p=0,008$). Ako je postoji umeren ili minimalan izliv, efuzija se pojavljuje samo u LR i to kod bolesnika sa umerenim izlivom veličine 6,94 (1,16–8,13) mm, a kod bolesnika sa minimalnim izlivom 4,9 (0–7,25) mm. Tako je i srednja vrednost debljine sinovitisa najveća u SL kod bolesnika sa znatnim izlivom i iznosila je 6,68 (2,93–10,04) mm ($p=0,000$), u LR je bila malo manja, 6,18 (3,44–7,10) mm ($p=0,000$), a u MR najmanja, 1,57 (0–5,53) mm ($p=0,006$). Ako postoji umeren ili minimalan izliv, sinovitis se pojavljuje, kao i efuzija, samo u LR, i to kod bolesnika sa umerenim izlivom veličine 2,21 (0–5,01) mm, a kod bolesnika sa minimalnim izlivom 2,12 (0–3,43) mm.

Bol u zglobo, kao glavni klinički simptom osteoartroze [11,12], javlja se u toku i posle upotrebe zgloba, a popušta u mirovanju, osim kod sinovijalne inflamacije, kod koje je bol moguć i u mirovanju, tokom spavanja.

Kod osteoartroze promene na sinoviji se mogu javiti i u ranoj fazi bolesti, mogu progresivno da napreduju sa povećanjem hondropatije, a samim tim i bola [13,14]. Kod naših bolesnika bez izliva ocena bola na VAS je najmanja i iznosi 50 (30–70), sa minimalnim i umerenim izlivom bolesnici ocenjuju svoj bol nešto višom ocenom, 60 (50–80), a sa znatnim izlivom bol opisuju kao veoma jak i obeležavaju ga najvišim ocenama, 70 (60–95) ($p=0,014$). Bolesnici bez efuzije ocenjuju bol u kolenu skoro identičnim ocenama kao i bolesnici bez izliva – 50 (30–72,5). Bolesnici sa efuzijom, bez obzira na lokalizaciju, ocenjuju bol višim ocenama – 60 (50–80) ($p=0,024$), što znači da efuzija u kolenu bolesnika izaziva i jači bol. Slične rezultate je objavila i studija Hilla sa saradnicima, koji zaključuju da umerena ili značajna zglobna efuzija i sinovijalna proliferacija, koju su detektovali pomoću magnetne rezonancije, dovode do bola kod osteoartroze kolena [15]. Artroskopske studije takođe sugerišu da pojava sinovitisa predviđa pogoršanje hondropatije, a samim tim i bola, u posttraumatskim patelofemoralnim oštećenjima [16], kao i kod artroza kolena [17]. Bolesnici bez sinovitisa su ocenili intenzitet bola veoma sličnim ocenama kao i bolesnici bez efuzije i izliva – 50 (30–75). Naši rezultati pokazuju da najintenzivniji bol doživljavaju bolesnici sa sinovitisom nodularnog tipa i označavaju ga ocenom 70 (50–90), dok bolesnici sa sinovitisom difuznog tipa i sinovitisom nodularno-difuznog tipa bol ocenjuju sličnim ocenama, 60 (50–70), to jest 60 (50–80) ($p=0,029$).

Utvrđeno je da kod bolesnika sa progresivnom proliferacijom sinovijalne membrane ($r=0,215$, $p=0,044$) i porastom veličine efuzije ($r=0,238$, $p=0,025$) u LR kolena raste i intenzitet doživljenog bola. Nije nađena povezanost intenziteta bola sa veličinom efuzije u SR ($r=0,086$, $p=0,426$) i MR ($r=0,134$, $p=0,214$) i sinovitisom u SR ($r=0,095$, $p=0,380$) i MR ($r=0,014$, $p=0,899$).

Veza između sinovijalne inflamacije i progresije strukturarnih oštećenja prikazana je u nekim studijama. Jednogodišnja longitudinalna studija je de-

monstrirala da veći volumen aspirirane efuzije iz bolnog kolena predviđa progresiju artroze, definisanu sužavanjem zglobnog prostora [16]. Izliv u zglobu kolena znatno limitira pokrete. Sa porastom veličine zglobne efuzije pokreti fleksije u zglobu kolena su sve manjeg obima, a intenzitet bola sve veći ($r = -0,346$, $p = 0,001$). Tako je srednja vrednost obima fleksije kod bolesnika bez izliva bila maksimalna – 140° , dok je srednja vrednost obima fleksije kod bolesnika sa minimalnim izlivom 120 (110 – 140) $^\circ$, sa umerenim 110 (100 – 130) $^\circ$, a sa znatnim 90 ($82,5$ – 90) $^\circ$ ($p = 0,000$).

Utvrđeno je da je teže zdravstveno stanje zbog OA kolena, iskazano HAQ indeksom, prezentovano intenzivnijim bolom, prikazanim ocenom na VAS ($r = 0,502$, $p = 0,000$) i da su ovi parametri veoma povezani. Slični rezultati su dobijeni i u istraživanju odnosa bola i funkcionalnog invaliditeta kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom [18].

Takođe je utvrđeno i da bolesnici sa težim zdravstvenim stanjem, to jest najvećom vrednošću HAQ indeksa imaju i znatan izliv ($p = 0,078$). Srednja vrednost HAQ indeksa kod bolesnika bez minimalnog izliva ili sa njim na kliničkom pregledu je veoma slična, to jest $1,37$ ($1,21$ – $1,75$) i $1,37$ ($1,37$ – $1,62$). Kod bolesnika sa umerenim izlivom je nešto veća – $1,62$ ($1,37$ – $1,75$), dok je kod bolesnika sa znatnim izlivom najveća i iznosi

$1,99$ ($1,49$ – $2,30$) ($p = 0,078$). Utvrđeno je da HAQ indeks najintenzivnije zavisi od prisustva lateralne efuzije i da sa porastom veličine efuzije u LR raste i ovaj pokazatelj zdravstvenog stanja ($p = 0,014$).

Zaključak

Veličina efuzije i sinovitisa znatno se razlikuje kod bolesnika sa minimalnim, umerenim ili znatnim izlivom ($p = 0,000$). Klinički značajan izliv artrosonografski se prikazuje kao efuzija koja je najveća u suprapatellar-nom recessusu ($p = 0,000$). Klinički umeren ili minimalan izliv artrosonografski se prikazuje kao efuzija i sinovitis samo u lateralnom recessusu ($p = 0,000$). Umeren ili znatan izliv u zglobu ($p = 0,014$), efuzija ($p = 0,024$) i sinovijalna proliferacija ($p = 0,029$) povećavaju intenziteta bola kod osteoartroze kolena. Postojanje znatnog izliva ($p = 0,014$) i sinovitisa nodularnog tipa ($p = 0,029$) izaziva najintenzivniji bol. Sa porastom veličine zglobne efuzije, pokreti fleksije u zglobu kolena su sve manjeg obima, a intenzitet bola sve veći ($r = -0,346$, $p = 0,001$). Bolesnici sa većim telesnim oštećenjem imaju intenzivniji bol i znatan izliv ($p = 0,014$). *Health Assessment Questionnaire* indeks raste sa pojavom i povećanjem lateralne efuzije ($p = 0,014$).

Literatura

- Hayami T, Pickarski M, Wesolowski GA, McLane J, Bone A, Destefano J, et al. The role of subchondral bone remodeling in osteoarthritis: reduction of cartilage degeneration and prevention of osteophytes formation by alendronate in the rat anterior cruciate ligament transection model. *Arthritis Rheum* 2004;50:1193-2006.
- Reijman M, Pols HAP, Bergink AP, Hazes JMW, Belo JN, Lieverse AM, et al. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: the Rotterdam study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:158-62.
- Peat G, Thomas E, Duncan R, Wood L, Hay E, Croft P. Clinical classification criteria for knee osteoarthritis: performance in the general population and primary care. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1363-7.
- Ravaud P, Giraudeau B, Auleley GR, Drape JL, Rouselin B, Paolozzi L, et al. Variability in knee radiographing: implication for definition of radiological progression in medial knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1998;57:624-9.
- Bruyere O, Collette J, Kothari M, Zaim S, White D, Genat H, et al. Osteoarthritis, magnetic resonance imaging, and biochemical markers: a one year prospective study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1050-4.
- D'Agostino MA, Conaghan P, Le Bars M, Baron G, Grassi W, Martin-Mola E, et al. EULAR report on the use of ultrasonography in painful knee osteoarthritis. Part 1: prevalence of inflammation in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(12):1703-9.
- Maiko Olu, Bagirova GG, Popova LV. [Diagnostic possibilities of ultrasonic scanning of the knee joints in osteoarthritis] [article in Russian] *Ter Arkh*. 2005;77(4):44-50.
- Mendieta ME, Cobo Ibanez T, Uson Jaeger J, Bonilla Hernan G, Martin Mola E. Clinical and ultrasonographic findings related to knee pain in osteoarthritis. *Osteoarth Cartil* 2006;14(6): 540-4.
- Naredo E, Cabero F, Palop MJ, Collado P, Cruz A, Crespo M. Ultrasonographic findings in knee osteoarthritis: a comparative study with clinical and radiographic assessment. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13(7):568-74.
- Kane D, Balint PV, Sturrock RD. Ultrasonography is superior to clinical examination in the detection and localization of knee joint effusion in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003; 30(5):966-71. Comment in: *J Rheumatol*. 2003;30(5):908-9.
- Creamer P, Hunt M, Dieppe P. Pain mechanisms in osteoarthritis of the knee: effect of intra-articular anaesthetic. *J Rheumatol* 1996;23:1031-6.
- Likar R, Schafer M, Paulak F, Sittl R, Pipam W, Schalk H, et al. Intra-articular morphine analgesia in chronic pain subjects with osteoarthritis. *Anesth Analg* 1997;84:1313-7.
- Myers SL, Brandt KD, Ehlich JW, Braunstein EM, Shelburne KD, Heck DA, et al. Synovial inflammation in patients with early osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1990;17:1662-9.
- Smith MD, Triantafillou S, Parker A, Youssef PP, Coleman M. Synovial membrane inflammation and cytokine production in patients with early osteoarthritis. *J Rheumatol* 1997;24:365-71.
- Hill CL, Gale DG, Chaisson CE, Skinner K, Kazis L, Gale E, et al. Knee effusion, popliteal cysts, and synovial thickening: association with knee pain in osteoarthritis. *J Rheumatol* 2001;28:1330-7.
- Ayral X, Ravaud P, Bonvarlet JP, Simonnet J, Lecurieux R, Nguyen M, et al. Arthroscopic evaluation of post-traumatic patellofemoral chondropathy. *J Rheumatol* 1999;26:1140-7.
- Ayral X, Pickering EH, Woodworth TG, Mackillop N, Dougados M. Synovitis predicts the arthroscopic progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44 (Suppl 9): S101.
- Tomašević-Todorović S, Branković S, Bošković K. An estimate of functional state in patients with rheumatoid arthritis. *Med Pregl* 2009;62(5-6):273-7.

Summary

Introduction

Knee osteoarthritis is a degenerative disease which induces intense trouble.

Material and methods

The aim of the study was the parallel analysis of clinical and ultrasound examination in patients diagnosed with knee osteoarthritis. A group of 88 patients underwent the clinical examination and the outflow and size of flexion were determined, the intensity of pain was assessed by the patient's mark on VAS, the functional ability by HAQ index, and the size of effusion and synovitis by arthrosonography.

Results

The minimal outflow was diagnosed in 34.1% of patients, medium in 22.7%, and significant in 4.5%. Synovitis was evident in 67% of patients, 17.0% had nodular, 30.7% diffuse and 19.3% nodular-diffuse type. Effusion was observed in 75% of patients. The average size of synovitis in suprapatellar recess (SR) in the patients with significant, medium and lateral outflow was 6.68 (2.93-10.04) mm ($p=0.000$), 1.57 (0-5.53) mm ($p=0.006$) and 6.18

(3.44-7.10) mm ($p=0.000$), respectively. The grade of pain on VAS was the highest in patients with significant outflow 70(60-95) ($p=0.014$), effusion 60 (50-80) ($p=0.024$) and nodular type of synovitis 70 (50-90) ($p=0.029$). There was a significant correlation on VAS in the positive direction with the size of effusion ($r=0.238$, $p=0.025$) and synovitis in LR ($r=0.215$, $p=0.044$), HAQ index ($r=0.502$, $p=0.000$), and in the negative direction with the size of flexion ($r=-0.346$, $p=0.001$). The average size of flexion in the patients with significant outflow was 90 (82.5-90) °($p=0.000$), HAQ index 1.99 (1.49-2.30) ($p=0.078$). HAQ index depended on effusion in LR in the positive direction ($p=0.014$).

Discussion and Conclusion

Clinically significant outflow is shown by arthrosonography as the biggest in SR, moderate and minimal only in LR. Moderate or significant outflow, effusion and nodular type of synovitis lead to intensive pain. Patients with bigger functional disability had intense pain, significant outflow in LR and significantly limited motions.

Key words: Osteoarthritis, Knee; Diagnosis; Ultrasonography; Inflammation + complications; Synovitis; Mobility Limitation; Range of Motion, Articular; Pain

Rad je primljen 23. X 2008.

Prihvaćen za štampu 24. XI 2008.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:9-10:668-673.

Klinički centar Kragujevac, Kragujevac
 Klinika za urologiju i nefrologiju¹
 Klinički centar Srbije, Klinika za nefrologiju, Beograd
 Institut za urologiju i nefrologiju²

Pregledni članak
 Review article
 UDK 616.447-008.61-06:616.1-052-78
 DOI: 10.2298/MPNS1010674P

SEKUNDARNI HIPERPARATIROIDIZAM FAKTOR RIZIKA ZA RAZVOJ KARDIOVASKULARNIH KOMPLIKACIJA KOD BOLESNIKA NA HEMODIJALIZI

SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM – RISK FACTOR FOR DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS

Dejan PETROVIĆ¹ i Biljana STOJIMIROVIĆ²

Sažetak – Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok smrti bolesnika koji se leče redovnim hemodijalizama. Sekundarni hiperparatiroidizam jedan je od glavnih faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija u ovoj populaciji bolesnika. Povećana koncentracija parathormona, hiperkalcemija, hiperfosfatemija i visok proizvod solubiliteta kod bolesnika koji se leče hemodijalizom imaju ključnu ulogu u razvoju vaskularnih (kalcifikacija koronarnih arterija) i valvularnih kalcifikacija. Kod svakog novog bolesnika koji započinje lečenje hemodijalizom, potrebno je proceniti prisustvo vaskularnih/valvularnih kalcifikacija radi izdvajanja bolesnika kod kojih postoji rizik za progresiju kalcifikacija koronarnih arterija i pravovremene primene vezivača fosfata koji ne sadrže kalcijum. Vezivači fosfata koji ne sadrže kalcijum, novi metaboliti vitamina D i kalcimimetici sprečavaju razvoj sekundarnog hiperparatiroidizma, nastanak kardiovaskularnih komplikacija i doprinose smanjenju stope kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta ovih bolesnika.

Ključne reči: Hiperparatiroidizam, sekundarni; Faktori rizika; Kardiovaskularne bolesti + komplikacije; Kalcinoza; Hemodijaliza; Kalcijum vezujući protein, vitamin D zavistan; Vitamin D

Uvod

Kardiovaskularne bolesti su najčešći uzrok smrti bolesnika koji se leče redovnim hemodijalizama. Stopa kardiovaskularne smrtnosti kod ovih bolesnika iznosi približno 9% godišnje [1,2], a među kardiovaskularnim komplikacijama najveća je prevalencija hipertrofije leve komore, ishemijske bolesti srca i kongestivne srčane slabosti [1,2]. U faktore rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija u ovoj populaciji bolesnika spadaju: anemija, hipertenzija, hiperlipoproteinemija, povećan volumen ekstracelularne tečnosti, povećan protok krvi kroz arterio-vensku fistulu, unutrašnji uremijski milje (oksidativni stres, mikroinflamacija, hiperhomocisteinemija) i sekundarni hiperparatiroidizam [3–9]. Izdvajanje bolesnika sa povećanim rizikom za razvoj kardiovaskularnih komplikacija i primena odgovarajuće terapije za postizanje ciljnih vrednosti faktora rizika, smanjuju stopu kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta, i poboljšavaju kvalitet života bolesnika koji se leče redovnim hemodijalizama [10–12].

Sekundarni hiperparatiroidizam

Poremećaj metabolizma kalcijuma i fosfata nastaje kada stepen jačine glomerulske filtracije (JGF) padne ispod 60 ml/min. Sa opadanjem jačine glomerulske filtracije smanjuje se stvaranje aktivnog metabolita vitamina D (kalcitriola). To za posledicu ima smanjenu reapsorpciju kalcijuma iz gastrointestinalnog trakta i povećanu sekreciju parathormona [13, 14]. Kada jačina glomerulske filtracije padne ispod 30 ml/min, gube se mehanizmi adaptacije tubula za fosfat, dolazi do smanjenja frakcione ekskrecije fos-

fata, pri čemu nastaje hiperfosfatemija. Povećana koncentracija fosfata u serumu stimuliše paratiroidne žlezde da povećano stvaraju i luče parathormon, a to za posledicu ima razvoj sekundarnog hiperparatiroidizma (SHPT) [13,14].

Uticaj sekundarnog hiperparatiroidizma na razvoj kardiovaskularnih komplikacija

Sekundarni hiperparatiroidizam doprinosi razvoju vaskularnih/valvularnih kalcifikacija i razvoju kardiovaskularnih komplikacija [14]. Kalcifikacija arterija može da zahvati intimu i/ili mediju zida arterijskog krvnog suda i povezana je sa povećanim deponovanjem kalcijuma u aterosklerotske plakove, povećanjem krutosti arterija, razvojem ishemijske bolesti srca i koncentrične hipertrofije leve komore [14,15]. Kalcifikacija srčanih valvula za posledicu ima razvoj aortne i mitralne stenoze [14,15].

Sekundarni hiperparatiroidizam i vaskularne kalcifikacije

Hiperfosfatemija ima značajnu ulogu u započinjanju procesa kalcifikacije medije arterija [16,17]. Povećana koncentracija fosfata u serumu dovodi do povećanja koncentracije fosfata u intracelularnom prostoru glatkomišićnih ćelija arterija, zbog povećane aktivnosti Na⁺/PO₄³⁻ kotransportera tipa III (*NPC-type III sodium – dependent phosphate uptake system*). Povećana koncentracija fosfata u glatkomišićnim ćelijama arterija stimuliše transkripcioni faktor Cbfa-1 (*core binding factor a-1*), koji započinje preoblikovanje (diferencijaciju) glatkomišićnih ćelija zida arterija u ćelije slične osteoblastima [16,17]. Povećana koncentracija

Skraćenice

- SHPT – sekundarni hiperparatiroidizam
- JGF – jačina glomerulske filtracije
- iPTH – intaktni parathormon
- KVS – kardiovaskularni sistem
- AGEs – završni proizvodi glikacije
- HLK – hipertrofija leve komore
- EBCT – *electron beam computed tomography*
- HTBD – osteodistrofija sa visokim prometom kostiju
- LTBD – osteodistrofija sa smanjenim prometom kostiju

fosfata ima značajnu ulogu ne samo u povećanju aktivnosti gena osteogeneze već i u smanjenju ispoljavanja gena specifičnih za glatkomišne ćelije, kao što su SM22 α i SM α [17]. Povećana koncentracija fosfata u glatkomišnim ćelijama je stimulator osteogene transformacije vaskularnih ćelija (*VSMCs* – *vascular smooth muscle cells*) [17–19].

Poremećaj ravnoteže regulatornih proteina, u korist proteina koji podstiču proces kalcifikacije, znatno doprinosi razvoju vaskularnih kalcifikacija (**Tabela 1**) [16–20].

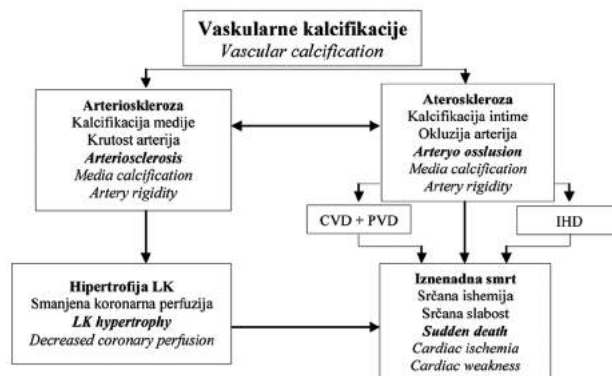
Tabela 1. Regulatorni proteini odgovorni za proces kalcifikacije
Table 1. Regulatory proteins responsible for process of calcification

R.Br.	Stimulatori procesa kalcifikacije	Blokatori procesa kalcifikacije
No	Calcification process stimuli	Calcification process blockers
1.	Fosfor/ <i>Phosphorus</i>	MGP/ <i>Matrix Gla protein</i>
2.	Kalcijum/ <i>Calcium</i>	Fetuin-A
3.	Alkalna fosfataza <i>Alkaline phosphatase</i>	Osteoprotegerin-OPG
4.	Osteokalcin/ <i>Osteocalcin</i>	Pirofosfat/ <i>Pyrophosphate</i>
5.	Osteonektin <i>Osteonectin</i>	Osteopontin/ <i>Osteopontin</i>
6.	BMP-2/ <i>Bone matrix protein-2</i>	BMP-7/ <i>Bone mineral protein-7</i>
		FGF-23
7.	Vitamin D	<i>Fibroblast growth factor-23</i>

Bolesnici sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega izloženi su dejstvu brojnih faktora rizika za razvoj vaskularnih kalcifikacija. Uremija, dužina dijaliziranja, godine starosti i prisustvo šećerne bolesti su faktori rizika koji pogoduju nastanku vaskularnih kalcifikacija, a loša metabolička kontrola (hiperfosfatemija) i upotreba vezivača fosfata koji sadrže kalcijum doprinose progresiji kalcifikacija [21].

Kalcifikacija može da zahvati aterosklerotske plakove, mediju zida krvnih sudova i srčane valvule [22]. Specifični tip vaskularne kalcifikacije povezan sa dijalizom jeste kalcifilaksa (*calciphylaxis*), koju karakteriše difuzna kalcifikacija medije malih i srednjih arterija i arteriola, sa proliferacijom intime, trombozom, ulceracijom kože i perifernom gangrenom. Kalcifilaksa je rezultat povećanog proizvoda solubiliteta, ali i aktivnog osteogenog procesa. Prisutna je u 4% bolesnika koji se leče hemodijalizom, a udružena je sa SHPT, hiperkalcemijom, hiperfosfatemijom, malnutricijom i hiperkoagulabilnošću [23].

Kliničke posledice vaskularnih kalcifikacija zavise od tipa kalcifikacije. Kalcifikacija intime uzrokuje stenozu lumena arterije, smanjen protok krvi i ishemiju tkiva. Smanjena komplijazna arterija, opterećenje leve komore pritiskom i sistolna hipertenzija



Shema 1. Kliničke posledice vaskularnih kalcifikacija
Modifikovano prema referenciji [20]

Scheme 1. Clinical consequences of vascular calcifications
Modified from reference [20]

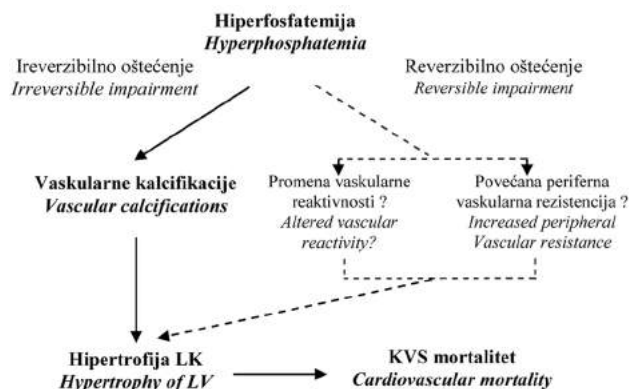
LK - leva komora, KVS - kardiovaskularni mortalitet
LV - left ventricle, CVS - cardiovascular mortality

glavne su posledice kalcifikacije medije arterijskih krvnih sudova (**Shema 1**) [23].

Sekundarni hiperparatiroidizam i hipertrofija leve komore

Povećana koncentracija fosfata u serumu dovodi do vaskularnih kalcifikacija. To za posledicu ima povećanu perifernu vaskularnu rezistenciju (smanjena vaskularna komplijansa) i opterećenje leve komore pritiskom, zbog čega započinje proces njenog remodelovanja (**Shema 2**) [24].

Dolazi do paralelnog postavljanja novih sarkomera, zadebljanja zida bez povećanja prečnika komore (povećan odnos između debljine zida i prečnika leve komore-h/r > 0,45) i razvoja koncentrične hipertrofije leve komore [24].



Shema 2. Uticaj hiperfosfatemije na hipertrofiju leve komore i kardiovaskularni mortalitet
Modifikovano prema referenci [20]

LK - leva komora, KVS - kardiovaskularni mortalitet

Scheme 2. Effects of hyperphosphatemia on left ventricular hypertrophy and cardiovascular mortality
Modified from reference [20]

LV - left ventricle, CVS - cardiovascular mortality

Rezultati kliničkih ispitivanja ukazuju na povezanost između hiperfosfatemije, povećanog proizvodnja solubiliteta i indeksa mase leve komore (hipertrofije leve komore). Povećana koncentracija fosfata u serumu i povećan proizvod solubiliteta povezani su sa poremećajem dijasolne funkcije leve komore bolesnika koji se leče hemodijalizom [24]. Smanjena vaskularna komplijansa, podstaknuta lošom metaboličkom kontrolom fosfata, glavni je mehanizam koji povezuje hiperfosfatemiju i hipertrofiju leve komore. Kontrola koncentracije fosfata u serumu doprinosi regresiji hipertrofije leve komore [24].

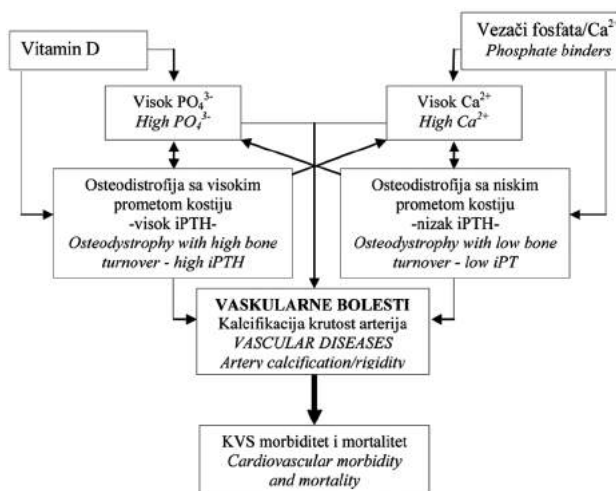
Sekundarni hiperparatiroidizam i ishemijska bolest srca

Bolesnici koji se leče hemodijalizom imaju visoku prevalenciju kalcifikacije koronarnih arterija [22]. Zlatni standard za procenu sadržaja kalcijuma u koronarnim arterijama je *electron beam computed tomography* (EBCT) ili multi-slajs (*multi-slice*) srčana kompjuterizovana tomografija [22]. Kod bolesnika na hemodijalizi visok proizvod koncentracije kalcijuma i fosfata u serumu [proizvod solubiliteta $\geq 5,32 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ ($\geq 65 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$)] povezan je sa kalcifikacijom koronarnih arterija, a takođe pozitivno koreliše i sa povećanim skorom kalcijuma u koronarnim arterijama (EBCT sken) [25]. Ciljni nivo fosfata u serumu kod bolesnika sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega koji se leče dijalizom treba da bude manji od 1,78 mmol/l (5,5 mg/dl) [25].

Kod bolesnika kod kojih postoji visok rizik razvoja kalcifikacija indikovano je proceniti sadržaj kalcijuma u koronarnim arterijama (skor kalcifikacija) pomoću *electron beam* srčane kompjuterizovane tomografije [22]. Skor kalcifikacija veći od 1000 ukazuje na veoma tešku kalcifikaciju koronarnih arterija i povezan je sa kalcifikacijom aortne valvule [26]. Sevelamer hidrohlorid sprečava razvoj kalcifikacija i umanjuje progresiju postojećih kalcifikacija koronarnih arterija, kod bolesnika sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega koji se leče hemodijalizom [27].

Sekundarni hiperparatiroidizma i valvularna kalcifikacija

Oštećenja srčanih valvula znatno doprinose razvoju kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta bolesnika koji se leče hemodijalizom [28]. Aortna i mitralna valvula su glavna mesta za razvoj kalcifikacija kod ovih bolesnika. Kalcifikacija aortnih veluma i aortnog prstena može dovesti do progresivnog razvoja aortne stenozе i potrebe za hirurškom zamenom valvule [28]. Oštećenje srčanih valvula, kod bolesnika na hemodijalizi, uzrokovano je hemodinamičkim i biohemijskim mehanizmima. Anemija, povećan protok krvi kroz arterio-vensku (A-V) fistulu i opterećenje volumenom (retencija Na^+ i H_2O) uslovljavaju povećan minutni volumen srca, a to za posledicu ima povećanu brzinu protoka krvi i povećano stvaranje tur-



Shema 3. Kardiovaskularni rizik povezan sa vitaminom D i vezačima fosfata koji sadrže kalcijum

Modifikovano prema referenciji [24]

Scheme 3. Cardiovascular risk associated with vitamin D and calcium-based phosphate binder therapy

Modified from reference [24]

bulentnog protoka krvi kroz aortnu valvulu [28–30]. Kod ovih bolesnika takođe je povećana i frekvencija srčanog rada, a to za posledicu ima povećan broj ciklusa otvaranja/zatvaranja aortne valvule i povećan stepen ponavljanja mehaničkog stresa aortnih veluma [28]. Hiperlipidemija, povećana koncentracija oxLDL, povećan oksidativni stres, hiperhomocisteinemija i hronična mikroinflamacija pogoduju razvoju kalcifikacija aortnih veluma i razvoju aortne stenozе [28]. Sekundarni hiperparatiroidizam, hiperfosfatemija i visok proizvod solubiliteta, kod bolesnika koji se leče hemodijalizom, imaju ključnu ulogu u razvoju kalcifikacija srčanih valvula [31–33]. Kalcifikacije srčanih valvula, kod bolesnika sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega, mogu se razviti i u odsustvu SHPT. Hiperfosfatemija u sklopu adinamične bolesti kostiju, takođe značajno doprinosi razvoju valvularnih kalcifikacija [31].

Kalcifikacija aortnih veluma dovodi do razvoja aortne stenozе, do opterećenja leve komore pritiskom i razvoja koncentrične hipertrofije leve komore [24,29]. Prosečno smanjenje površine otvora aortnih veluma kod bolesnika koji se leče hemodijalizom iznosi $0,3 \text{ cm}^2/\text{m}^2/\text{godišnje}$, a progresivni razvoj aortne stenozе se definiše kao smanjenje površine otvora aortnih veluma $\geq 1,0 \text{ cm}^2/\text{m}^2/\text{godišnje}$ [28,34]. Normalna površina aortne valvule iznosi $3,0\text{--}5,0 \text{ cm}^2$, a kada se površina smanji ispod $0,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ i kada maksimalni gradijent transaortnog pritiska bude $\geq 50 \text{ mmHg}$, indikovana je hirurška zamena aortne valvule [28,34].

Dopler-ehokardiografija je metoda izbora za dijagnostikovanje i procenu hemodinamičke značajnosti kalcifikacija aortnih veluma i aortne stenozе [28, 34–36]. Ehokardiografski aortna stenozа se definiše kao smanjeno otvaranje aortnih veluma u sistoli i

povećanje brzine anterogradnog protoka krvi kroz aortnu valvulu na vrednosti 2,5 m/s [34]. Maksimalna brzina aortnog protoka u fiziološkim uslovima iznosi $V_{max} = 1,2$ m/s. Na blagu aortnu stenozu ukazuju brzine aortnog protoka krvi 2,5–3,5 m/s, brzine protoka krvi 3,5–4,0 m/s ukazuju na umerenu stenozu, dok brzine veće od 4,0 m/s ukazuju na tešku stenozu aortne valvule [34]. Na osnovu maksimalne brzine aortnog protoka određuje se i maksimalni transvalvularni gradijent pritiska- $\Delta P_{max} = 4 \times V_{max}^2$, koji normalno iznosi manje od 16 mmHg. Maksimalni gradijent pritiska 16–35 mmHg ukazuje na blagu stenozu, $\Delta P_{max} = 36$ –50 mmHg ukazuje na umerenu stenozu, $\Delta P_{max} = 51$ –75 mmHg ukazuje na umereno tešku i $\Delta P_{max} > 75$ mmHg na tešku stenozu aortne valvule. Maksimalni transvalvularni gradijent pritiska ≥ 50 mmHg i površina otvora aortne valvule $< 0,7$ cm² indikacije su za hiruršku zamenu aortne valvule kod bolesnika sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega koji se leče hemodijalizom [34].

Kalcifikacija mitralnih kuspisa i mitralnog prstena dovodi do razvoja mitralne stenozе. Dopler-ehokardiografija je metoda izbora za dijagnostikovanje i procenu hemodinamičke značajnosti kalcifikacija mitralnih kuspisa i mitralne stenozе. Ona omogućava tačno utvrđivanje površine mitralnog zaliska i srednjeg transmitralnog gradijenta. U mitralnoj stenozu održava se visoka brzina transmitralnog protoka krvi u dijasoli, veća od 1,5 m/s. Površina otvora mitralne valvule u dijasoli manja od 1 cm², vreme polupritiska ≥ 220 ms i srednji gradijent pritiska veći od 12 mmHg ukazuju na tešku stenozu mitralne valvule [34].

Sekundarni hiperparatiroidizam i kardiovaskularni mortalitet

Prisustvo vaskularnih kalcifikacija značajan je prediktor kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega [26,27]. Težina kalcifikacije koronarnih arterija u trenutku započinjanja lečenja hemodijalizom značajan je prediktor preživljavanja ovih bolesnika. Bolesnici koji se leče hemodijalizom, sa skorom kalcifikacije koronarnih arterija ≥ 400 imaju visokostatistički značajno manju stopu preživljavanja u odnosu na bolesnike bez kalcifikacija koronarnih arterija [37]. Bolesnici koji su lečeni sevelamerom imaju statistički znatno veću stopu preživljavanja u odnosu na bolesnike lečene vezačima fosfata koji sadrže kalcijum [37].

Lečenje sekundarnog hiperparatiroidizma

Dijetetski unos fosfata

Restrikcija unosa fosfata ima značajnu ulogu u lečenju SHPT, prevenciji progresije hronične slabosti bubrega i vaskularnih i valvularnih kalcifikacija. Prema NKF-DOQI preporukama, minimalni unos proteina u cilju sprečavanja malnutricije bolesnika koji se leče hemodijalizom treba da bude 1,2 g/kg/TT/dan, što odgovara unosu fosfata 800–1000 mg/dan [13].

Vitamin D

Aktivni metaboliti vitamina D₃ (*Calcitriol*, *Alfacalcidol*) imaju značajnu ulogu u lečenju SHPT. Međutim, njihova primena može biti praćena i razvojem komplikacija, kao što su povećana koncentracija kalcijuma i/ili fosfata u serumu zbog njihove povećane gastrointestinalne reapsorpcije, razvoj adinamične bolesti koštanog sistema (*adynamic bone*) zbog preterane supresije oslobađanja parathormona i razvoj rezistencije na aktivne metabolite vitamina D₃ dokazane u 30% bolesnika [38].

Primena kalcitriola ili drugih metabolita vitamina D u terapiji SHPT, može pogoršati hiperkalcemiju i hiperfosfatemiju i povećati rizik od mekotkivnih, vaskularnih i valvularnih kalcifikacija (**Shema 3**). U Sjedinjenim Američkim Državama čak 34% bolesnika lečenih aktivnim metabolitima vitamina D ima hiperfosfatemiju $> 2,0$ mmol/l (> 6 mg/dl) [38]. Novi metaboliti vitamina D (19-nor-1,25-dihidrovitamin D₂ ili *paricalcitol*, i 1 α -hidroxitamin D₂ ili *doxercalciferol*) smanjuju koncentraciju inaktivnog parathormona (iPTH) u približno 60% bolesnika, posle 3-4 meseca njihove primene. Učestalost epizoda hiperkalcemije i/ili hiperfosfatemije za vreme primene novih metabolita vitamina D znatno je manja u odnosu na kalcitriol. Bolesnici lečeni paricalcitolom imaju 16% manju stopu smrtnosti u odnosu na bolesnike lečene kalcitriolom [38].

Vezivači fosfata

Aluminijum hidroksid (*Aluminium Hydroxide*) veoma dobro vezuje fosfat i sprečava njegovu reapsorpciju iz gastrointestinalnog trakta. Dugotrajno korišćenje udruženo je sa nakupljanjem aluminijuma i razvojem toksičnosti, koja se može manifestovati encefalopatijom, osteomalacijom, mikrocitnom anemijom i miopatijom. Upotreba aluminijum hidroksida preporučuje se u periodu do 30 dana [13,39]. Koncentracija aluminijuma u serumu, pre primene vezivača fosfata koji sadrže aluminijum, treba da bude manja od 20 μ g/l, a monitoring koncentracije aluminijuma kod bolesnika sa hroničnim bolestima bubrega treba uraditi jednom godišnje, a kod bolesnika koji koriste vezivače fosfata koji sadrže aluminijum svaka tri meseca [39].

Kalcijum karbonat (*Calcium Carbonate*) najčešće se koristi kao vezivač fosfata. Ograničavajuća okolnost upotrebe kalcijum karbonata jeste hiperkalcemija. Hiperkalcemija nastaje zbog istovremene primene aktivnog metabolita vitamina D₃ koji povećava reapsorpciju Ca²⁺ iz gastrointestinalnog trakta, ali i zbog istovremene upotrebe rastvora za hemodijalizu sa visokom koncentracijom Ca²⁺ [13].

Kalcijum acetat (*Calcium Aceate-PhosLo*[®]) alternativa je za kalcijum-karbonat. Sadrži 25% manju količinu elementarnog kalcijuma u odnosu na kalcijum-karbonat, bolje se podnosi i bolje reguliše koncentraciju fosfata u serumu i proizvod solubiliteta (Ca x P), nakon primene u dužem periodu [13].

Vezivači fosfata koji sadrže kalcijum mogu dovesti do povećanja koncentracije kalcijuma u serumu (20–30% količine unetog kalcijuma reapsorbuje se iz gastrointestinalnog trakta). Visoke doze kalcijum-karbonata

(5,5–6 g/dan) povezane su sa hiperkalcemijom kod 20% bolesnika [38].

Sevelamer Hydrochloride (Renagel[®]) jeste nov nealuminijumski vezivač fosfata koji ne sadrži kalcijum. Dobro se podnosi i u znatnoj meri odstranjuje fosfat iz gastrointestinalnog trakta. Takođe je dokazano da sevelamer smanjuje koncentraciju LDL holesterola u serumu. Upotreba sevelamera povezana je sa hipokalcemijom i zahteva primenu elementarnog kalcijuma od 1 g/dnevno [13]. Terapija sekundarnog hiperparatiroidizma upotrebom sevelamera popravlja kontrolu parathormona, smanjuje epizode hiperkalcemije i umanjuje kalcifikaciju koronarnih arterija i aorte, a sve to doprinosi sprečavanju razvoja kardiovaskularnih komplikacija u ovoj osetljivoj populaciji bolesnika [26].

Lanthanum carbonate-Fosrenol[®] je novi vezivač fosfata koji se koristi u lečenju hiperfosfatemije, kod bolesnika koji se leče dijalizom, u dozi 1500–3000 mg/dnevno [12]. Ima visok afinitet za fosfat i gotovo da se ne reapsorbuje iz gastrointestinalnog trakta (< 1%) [40].

Sevelamer sprečava rast paratiroidnih ćelija (sprečava hiperplaziju paratiroida), dok lantanum smanjuje ispoljavanje iRNA za parathormon (PTH) (smanjuje stvaranje PTH) [41]. Kod bolesnika koji se leče hemodijalizom, upotreba lantanum-karbonata u lečenju hiperfosfatemije, u periodu do 3 godine, ne dovodi do deponovanja lantanuma u jetri i oštećenja jetre [41].

Kalcimimetici

Kalcimimetici (*Cinacalcet-Sensipar*[®]) jesu nova grupa lekova u lečenju SHPT bolesnika koji se leče hemodijalizom. Oni se vezuju za receptore osetljive za kalcijum, koji se nalaze na ćelijama paratiroidnih žlezda i regulišu sekreciju iPTH. Aktivacija ovih receptora ima za posledicu smanjenu sekreciju PTH [13,38]. *Cinacalcet* takođe smanjuje koncentraciju fosfata, kalcijuma, kao i proizvod solubiliteta. Upotreba *Cinacalceta* može biti praćena hipokalcemijom [$Ca^{2+} < 1,88$ mmol/l (< 7,5 mg/dl)], čija incidencija iznosi 5–8% [13]. Doza *Cinacalceta* se titrira na svake dve nedelje, od 30 mg/dan do maksimalne doze od 180 mg/dan. *Cinacalcet* znatno doprinosi boljoj kontroli SHPT, u odnosu na konvencionalnu terapiju [38,42,43]. Terapija SHPT sa *cinacalcetom* (tip II kalcimimetik) i redukovanom dozom sterola vitamina D sprečava razvoj hiperkalcemije i hiperfosfatemije i bolje održava ciljne vrednosti PTH [43,44].

Lečenje sekundarnog hiperparatiroidizma *Cinacalcetom* smanjuje rizik od kardiovaskularnog morbiditeta

i mortaliteta kod bolesnika koji se leče hemodijalizom [45–48].

Lečenje SHPT treba da omogući postizanje željenih ciljanih vrednosti parametara metabolizma kalcijuma i fosfata [iPTH 150–300 pg/ml (16,5–33,0 mg/dl), koncentracija kalcijuma u serumu- Ca^{2+} 2,10–2,37 mmol/l (8,4–9,5 mg/dl), koncentracija fosfata u serumu- PO_4^{3-} 1,13–1,78 mmol/l (3,5–5,5 mg/dl), proizvod solubiliteta- $CaxPO_4 < 4,5$ mmol²/l² (< 55 mg²/dl²)] [38]. Monitoring kalcijuma-fosfata treba sprovoditi jednom mesečno, a PTH jednom u tri meseca [39].

Vezivači fosfata koji ne sadrže kalcijum, novi metaboliti vitamina D i kalcimimetici sprečavaju razvoj i kontrolišu progresiju SHPT [49–51].

Paratiroidektomija je indikovana kod bolesnika kod kojih je koncentracija iPTH veća od 800 pg/ml, kod kojih se primenom odgovarajućih lekova ne mogu ostvariti ciljne vrednosti parametara metabolizma kalcijuma i fosfata [39].

Hemodijaliza

Klirens fosfata u toku dijalize zavisi od modaliteta dijalize, kao i od vrste dijalizatora [13,21]. Konvencionalnom hemodijalizom (3 x nedeljno po 4h) odstrani se približno 900 mg fosfata po tretmanu – 900 mg/tretman. Konvencionalna, intermitentna hemodijafiltracija bolje odstranjuje fosfat (1030–1700 mg fosfata/tretman) od intermitentne hemodijalize [13,21].

Povećana učestalost dijalize i povećano ukupno vreme trajanja dijalize u toku nedelje znatno doprinosi boljem odstranjivanju fosfata iz organizma [13,21].

Pojačana hemodijalizna terapija (noćna hemodijaliza ili svakodnevna dijaliza) obezbeđuju dobru kontrolu koncentracije fosfata u serumu. Svakodnevna hemodijaliza (6 x nedeljno po 3h) indikovana je kod bolesnika sa koncentracijom fosfata u serumu pre dijalize $\geq 2,30$ mmol/l (≥ 7 mg/dl) i znatno doprinosi boljoj kontroli fosfata u serumu. Dobra kontrola koncentracije fosfata u serumu označava koncentraciju fosfata 1,30–1,50 mmol/l (4–4,5 mg/dl) [21].

Zaključak

Kod svakog novog bolesnika koji započinje lečenje hemodijalizom neophodno je proceniti prisustvo vaskularnih kalcifikacija radi izdvajanja bolesnika kod kojih postoji rizik za progresiju kalcifikacija koronarnih arterija i pravovremene primene vezivača fosfata koji ne sadrže kalcijum.

Literatura

1. Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(7):1606-15.
2. Parfrey PS. Cardiac disease in dialysis patients: diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 5):5868.
3. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003;63(85):105-10.
4. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Novel cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(Suppl 1):77-80.
5. Zoccali C. Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: an epidemiological perspective. *Kidney Int* 2006;70(1):26-33.
6. Balović G, Petrović D. Sekundarni hiperparatiroidizam: faktor rizika za razvoj uremijske kardiomiopatije kod bolesnika na hemodijalizi. *Medicus* 2005;6(2):82-5.

7. Petrović D, Radovanović M, Nikolić A, Poskurica M, Stojimirović B. Sekundarni hiperparatiroidizam: faktor rizika za razvoj perikardnog izliva kod bolesnika na hemodijalizi. *Med Čas* 2006;40(1-2):30-4.
8. Petrović D, Stojimirović B. Prevalencija faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija kod bolesnika na hemodijalizi. U: Radenković S, ur. *Kardionefrologija* 3. Niš: GIP PUNTA; 2007. str. 35-43.
9. Petrović D, Obrenović R, Poskurica M, Stojimirović B. Povezanost C-reaktivnog proteina sa ehokardiografskim parametrima hipertrofije i ishemijske bolesti srca u bolesnika koji se leče ponavljanim hemodijalizama. *Med Pregl* 2007;60(Suppl 2):160-4.
10. Massy ZA, Kasiske BL. Prevention of cardiovascular complications in chronic renal disease. In: Loscalzo J, London GM, editors. *Cardiovascular disease in end-stage renal failure*. New York: Oxford University Press; 2000. p. 463-81.
11. Dikow R, Adamczak M, Henriquez DE, Ritz E. Strategies to decrease cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2002;61(Suppl 80):5-10.
12. Nolan CR. Strategies for improving long-term survival in patients with ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(11 Suppl 2): 120-7.
13. Coladonato JA. Control of hyperphosphatemia among patients with ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(11 Suppl 2):107-14.
14. Cannata-Andia JB, Carrera F. The pathophysiology of secondary hyperparathyroidism and the consequences of uncontrolled mineral metabolism in chronic kidney disease: the role of CO-SMOS. *Nephrol Dial Transplant* 2008;1(Suppl 1):i2-i6.
15. Cunningham J, Floege J, London G, Rodriguez M, Shanahan CM. Clinical outcomes in secondary hyperparathyroidism and the potential role of calcimimetics. *Nephrol Dial Transplant* 2008;1(Suppl 1):i29-i35.
16. Toussaint ND, Kerr PG. Vascular calcification and arterial stiffness in chronic kidney disease: implications and management. *Nephrology* 2007;12(5):500-9.
17. Derici U, Nahast ME. Vascular calcifications in uremia: old concepts and new insights. *Semin Dial* 2006;19(1):60-8.
18. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007;116(1):85-97.
19. Davies MR, Hruska KA. Pathophysiological mechanisms of vascular calcification in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2001;60(2):472-9.
20. Moe SM, Chen NX. Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(2):213-6.
21. Achinger SG, Ayus JC. Left ventricular hypertrophy: is hyperphosphatemia among dialysis patients a risk factor? *J Am Soc Nephrol* 2006;17(12 Suppl 3):255-61.
22. Muntner P, Ferramosca E, Bellasi A, Block GA, Raggi P. Development of a cardiovascular calcification index using simple imaging tools in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(2):508-14.
23. Goodman WG. The Consequences of uncontrolled secondary hyperparathyroidism and its treatment in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2004;17(3):209-16.
24. Middleton RJ, Parfrey PS, Foley RN. Left ventricular hypertrophy in the renal patient. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(5): 1079-84.
25. Block G, Port FK. Calcium phosphate metabolism and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Semin Dial* 2003;16(2):140-7.
26. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62(1):245-52.
27. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, Mehta R, Lindbergh J, Dreisbach A, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005;68(4):1815-24.
28. London GM, Pannier B, Marchais SJ, Guerin AP. Calcification of the aortic valve in the dialyzed patient. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(4):778-83.
29. London GM, Guerin AP, Marchais SJ. Hemodynamic overload in end-stage renal disease patients. *Semin Dial* 1999; 12(2):77-83.
30. Rigatto C, Parfrey PS. Uraemic cardiomyopathy: an overload cardiomyopathy. *J Clin Basic Cardiol* 2001;4(2):93-5.
31. Rufino M, Garcia S, Jimenez A, Alvarez A, Miquel R, Delgado P, et al. Heart valve calcification and calcium x phosphorus product in hemodialysis patients: analysis of optimum values for its prevention. *Kidney Int* 2003;63(Suppl 85):115-8.
32. Cannata-Andia JB, Rodriguez-Garcia M. Hyperphosphataemia as a cardiovascular risk factor: how to manage the problem. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 11):16-9.
33. Petrović D, Obrenović R, Stojimirović B. Risk factors for aortic valve calcification in patients on regular hemodialysis. *Int J Artif Organs* 2009;32(3):173-9.
34. Ventura JE, Tavella N, Romero C, Petraglia A, Baez A, Munoz L. Aortic valve calcification is an independent factor of left ventricular hypertrophy in patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(10):1795-801.
35. Parfrey PS, Collingwood P, Foley RN, Bahrle A. Left ventricular disorders detected by M-mode echocardiography in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(7):1328-31.
36. Ehrlich JE, Rumberger JA. Detection and clinical management of cardiovascular calcification in ESRD: a review. *Dial Transplant* 2004;33(6):306-15.
37. Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71(5): 438-41.
38. Reichel H. Current treatment options in secondary renal hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(1):23-8.
39. National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42(4 Suppl 3):1-201.
40. Finn WF. Phosphorus management in end-stage renal disease. *Semin Dial* 2005;18(1):8-12.
41. Cozzolino M, Brancaccio D. Lanthanum carbonate-new data on parathyroid hormone control without liver damage. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(2):316-8.
42. Chertow GM, Blumenthal S, Turner S, Roppolo M, Stern L, Chi EM, et al. Cinacalcet hydrochloride (Sensipar) in hemodialysis patients on active vitamin D derivatives with controlled PTH and elevated calcium x phosphate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(2):305-12.
43. Chertow GM, Pupim LB, Block GA, Correa-Rotter R, Drueke TB, Floege J, et al. Evaluation of cinacalcet therapy to lower cardiovascular events (EVOLVE): rationale and design overview. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2(5):898-905.
44. Messa P, Macario F, Yaqoob M, Bouman K, Braun J, von Albertini B, et al. The OPTIMA study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(1):36-45.

45. de Francisco ALM, Pinera C, Palomar R, Arias M. Impact of treatment with calcimimetics on hyperparathyroidism and vascular mineralization. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(12 Suppl 3):281-5.

46. Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Cherow GM. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005;68(4):1793-800.

47. Bushinsky DA, Messa P. Efficacy of early treatment with calcimimetics in combination with reduced doses of Vitamin D Sterols in Dialysis Patients. *NDT Plus* 2008;1(Suppl 1):18-23.

48. Cunningham J, Floege J, London G, Rodriguez M, Shanahan CM. Clinical outcomes in secondary hyperparathyroidism and the potential role of calcimimetics. *NDT Plus* 2008; 1(Suppl 1):29-35.

49. Steedon SJ, Fan SLS, Cunningham J. New prospects for the management of renal bone disease. *Nephron Clin Pract* 2005;99(1): 1-7.

50. Goodman WG. Medical management of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(Suppl 3):2-8.

51. Bhan I, Thadhani R. Vascular calcification and ESRD: a hard target. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(Suppl 1):102-5.

Summary

Introduction

Cardiovascular disease is a leading cause of death among hemodialysis patients.

Secondary hyperparathyroidism

Secondary hyperparathyroidism is one of the main factors for the development of cardiovascular complications among these patients. A high concentration of parathormone, hypercalcemia, hyperphosphatemia and high calcium x phosphate product among dialysis patients play a crucial role in the development of vascular (calcification of coronary artery) and valvular calcifications.

Key words: Hyperparathyroidism, Secondary; Risk Factors; Cardiovascular Diseases + complications; Calcinosis; Renal Dialysis; Calcium-Binding Protein, Vitamin D-Dependent; Vitamin D

Discussion and conclusion

With every new patient on hemodialysis it is necessary to see if there is a vascular/valvular calcification in order to single out the patients at risk of progression of coronary artery calcification and to use non-calcium containing binder phosphate in due time. Non-calcium containing binder phosphate, new active vitamin D agents and calcimimetics prevent the development of secondary hyperparathyroidism as well as cardiovascular complications and decrease the rate of cardiovascular morbidity and mortality of these patients.

Rad je primljen 12. VI 2008.

Prihvaćen za štampu 16. X 2008.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:9-10:674-680.

Klinički centar Niš, Niš
Klinika za očne bolesti

Pregledni članak
Review article
UDK 617.7-007.681:576
DOI: 10.2298/MPNS1010681D

OKULARNI PSEUDOEKSFOLIJATIVNI SINDROM

OCULAR PSEUDOEXFOLIATION SYNDROME

Jasmina ĐORĐEVIĆ-JOCIĆ, Gordana ZLATANOVIĆ, Dragan VESELINOVIĆ,
Gordana STANKOVIĆ-BABIĆ, Milena VUJANOVIĆ i Maja ŽIVKOVIĆ

Sažetak – Svrha našeg rada bila je da ukažemo na nedavno objavljene rezultate koji se odnose na očne i sistemske manifestacije i komplikacije, kliničku dijagnozu, rukovođenje i patofiziološki mehanizam pseudoeksfolijativnog sindroma. Pseudoeksfolijativni sindrom je godinama uzrokovana bolest ekstarcelularnog matriksa. Karakteriše je patološka produkcija i akumulacija fibrilarnog ekstarcelularnog materijala u mnogim intra- i ekstarokularnim tkivima. Sadašnji patogenetski koncept opisuje pseudoeksfolijativni sindrom kao elastotičnu mikrofibrilopatiju koja uključuje oksidativni stres, transformišući faktor rasta – $\beta 1$ metaloproteinaze matriksa, njihove tkivne inhibitore i oksidativni stres kao ključne patogenetske faktore. Često je udružen sa sekundarnim glaukomom otvorenog ugla, kataraktom i brojnim spontanim i hirurškim intraokularnim komplikacijama. Nedavna istraživanja daju nova saznanja i napredak u razumevanju pseudoeksfolijativnog procesa na okularnim tkivima, a samim tim i poboljšanje u postavljanju dijagnoze, rukovođenju i smanjenju intraoperativnih komplikacija. Sagledavanju pacijenata sa pseudoeksfolijativnim sindromom i udruženost sa sistemskim bolestima omogućava rano otkrivanje i primenu novih terapijskih mogućnosti.

Ključne reči: Eksfolijativni sindrom; Faktori rizika; Oksidativni stres; Starenje; Bolesti oka + metabolizam; Transformišući faktor rasta $\beta 1$; Matriks metaloproteinaze

Uvod

Pseudoeksfolijativni sindrom (PEX) degenerativna je fibrilopatija koju karakteriše produkcija i akumulacija abnormalnog ekstracelularnog fibrilarnog materijala u tkivima prednjeg segmenta oka i različitim ekstracelularnim tkivima. Nedavne studije su pokazale da je pseudoeksfolijativni sindrom sistemski proces sa distribucijom depozita PEX materijala u tkivu, uključujući i kožu, meninge, pluća, srce i druge visceralne organe. Takođe, pokazale su i da je PEX sindrom jedan od najčešćih uzroka glaukoma, te da je u mnogim zemljama pseudoeksfolijativni glaukom u većini u odnosu na ostale vrste glaukoma.

Uprkos širokoj zastupljenosti i kliničkoj važnosti, patogeneza pseudoeksfolijativnog glaukoma i dalje ostaje nepoznata. Zahvaljujući elektronskoj mikroskopiji, imunohistohemijskim metodama pronađeni su depoziti PEX materijala u različitim tkivima, kako oka tako i visceralnih organa. Smatra se da je pseudoeksfolijativni sindrom generalizovana ili sistemska bolest ekstracelularnog matriksa i bolest bazalnih membrana.

Nov uvid u patofiziologiju PEX sindroma

Tačna patogeneza PEX sindroma i postojanje kompozicije PEX materijala ostaju i dalje nepoznati. Međutim, patološki proces je karakteristika hronične akumulacije abnormalnih fibrilarnih produkata matriksa, koji je ili rezultat ekcesivne produkcije ili prekinute insuficijencije ili oba, što je sve dokazano na ultrastrukturnom nivou. Svakodnevni napredak sa biohemijskim analizama PEX materijala, biološ-

kim analizama diferencijalnih ekspresija gena u PEX tkivima, sa identifikacijom patoloških faktora i ključnih molekula u očnoj vodici i serumu, polako počinje da se razjašnjava patogenetski proces [1].

Kompozicija PEX materijala

Prvobitne imunohistohemijske studije su pokazale da PEX materijal [2,3] predstavlja kompleks epitopa koji vezuju glikoprotein/proteoglikan strukture bazalnih membrana i elastičnog fibrila. Fibrili su sastavljeni od mikrofibrilarnih subjedinića okruženih amorfnim matriksom koji je sačinjen od različitih epitopa elastičnih fibrila, poput elastina, tromboelastina, amiloida P, vitronektina, i komponenata kao što su fibriln-1 i mikrofibrili udruženi sa glikoproteinom (MAGP-1) i latentnim transformišućim faktorom rasta (TGF- β) vezujućim proteinom (LTBP-1 i LTBP-2). Ove studije sugerišu da PEX materijal predstavlja elastotični materijal koji nastaje abnormalnom agregacijom komponenata elastičnih mikrofibrila integrisanih u multiple ligande β .

Najveći broj studija [7,8] urađen je pomoću analize očne vodice kod bolesnika sa PEX sindromom zato što se može relativno lako dobiti i zato što tkiva koja su uključena u PEX sindrom okružena očnom vodicom. Studije su pokazale povećanu koncentraciju faktora rasta (bFGF, HGF, CTGF, TGF- $\beta 1$), neravnotežu specifične metaloproteinaze matriksa (MMPs) i specifičnog tkivnog inhibitora matriksne metaloproteinaze (TIMPs), porasle markere oksidativnog stresa (8-isoprostaglandin) i smanjenje konkomitantnih antioksidativnih protektivnih faktora, te porast vazoaktivnog peptida endotelina - $\beta 1$. Transformišući faktor rasta je glavni mo-

Skraćenice

PEX	– pseudoeksfolijativni glaukom
PEX	– pseudoeksfolijativni sindrom
POAG	– primarni glaukom otvorenog ugla
TGF- β 1	– transformišući faktor rasta β 1
LTBP	– latentna forma vezujućeg proteina
MMP	– metaloproteinaze matriksa
TIMP	– tkivni inhibitor matriksne metaloproteinaze
IOP	– intraokularni pritisak

dulator matriks formacija u mnogim fibrotičkim procesima i potvrđeno je da ima ključnu ulogu u fibrotičkim procesu kod PEX sindroma. I aktivna i latentna forma su povećane u očnoj vodici bolesnika sa PEX sindromom i PEX glaukomom i smatra se da su produkt tkiva prednjeg segmenta, te da imaju ulogu u formiranju ekstarcelularnog matriksa. Biloška aktivnost TGF- β je kontrolisana pomoću nekoliko mehanizama, kao što su mRNA ekspresija, sinteza proteina, ekspresija i distribucija receptora, prisustva i aktivacije latentne forme. Porasla sinteza i ekspresija i TGF- β i LTBP, aktivacija latentnog TGF- β 1, kao i porast distribucija receptora (u vaskularnom endotelu irisa) može doprineti patofiziološkim promenama kod pacijenata sa PEX sindromom. Delimično se smatra da trombospondin ima bitnu ulogu u aktivaciji TGF- β *in vivo*, kao i tkivne transglutaminaze, za koje se smatra da verovatno imaju ulogu u aktivaciji TGF- β 1. Prema sadašnjim shvatanjima, razumljivo je što je veza latentnog TGF- β 1 u PEX materijalu preko LTBP-1 preduslov za njegovu aktivaciju. Imunohistohemijske metode, biohemijske su potvrdile teoriju da elastični mikrofibrili imaju ulogu u patogenezi PEX sindroma, što su prvi prepoznali Streeter i saradnici. Najnovije studije pokazuju da je PEX u stvari fibrilinopatija. Fibrilin 1 je glavna komponenta kako elastičnih mikrofibrila tako i PEX fibrila, i to je veliki glikoprotein sa visokim sadržajem cisteina i kompozicijom u vidu mozaika različitih modula kao što su epidermalni faktor rasta (EGF) i transformišući faktor rasta. Oni su sposobni za multiple molekularne reakcije sa različitim matriks komponentama, kao što su fibronektin, fibulin-1/2, versikan i LTBP-1, koji je prisutan u PEX materijalu [9].

Oksidativni stres i ishemija/hipoksija mogu imati veliku ulogu u patobilogiji PEX sindroma, uključujući snažno smanjenje askorbinske kiseline, smanjenje aktivnost oksidativnih enzima, kao što su katalaza i glutatjon peroksidaza.

Promeni ekstracelularnog matriksa posreduju i MMP. Metaloproteinaze matriksa predstavljaju veliku porodicu endopetidaze koje su u stanju da razgrade sve ekstracelularne molekule matriksa utičući na aktivnost bioloških ćelija. Aktivnost ovih enzima je delimično regulisana pomoću specifičnih tkivnih inhibitora metaloproteinaza (TIMPs).

MMPs [10,11] grupišu se u četiri glavne supfamilije bazirane na njihovoj specifičnosti za različite ekstracelularne matriksne komponente i uključuju: kolagenaze (MMP-1,-8,-13), želatinaze (MMP-2, -9), stromalisine (MMP-3,-10,-11), membrane tipa MMPs,

i druge kao što su metrilisin (MMP-7) i metaloelastaze (MMP-12). Kolagenaze razgrađuju fibrilarne kolagene tipove I, II, III; želatinaze razgrađuju denaturisane kolagene i native kolagene tipove IV, V, VII i često elastin i vitronektin. Uz to su opisane povezane proteolitičke funkcije, gde se oslobađaju iz sekvestriranih faktora rasta ekstracelularnog matriksa. Ovi enzimi se sintetizuju kao inaktivni proenzimi i aktiviraju se proteolitičkim razdvajanjem polipeptida iz molekula. Regulacija MMPs se u maloj meri ostvaruje na nivou transkripcije, sekrecije i proteolitičke aktivacije njihovih prekursora. Aktivnost MMPs je regulisana pomoću nespecifičnih inhibitora plazme i specifičnih tkivnih inhibitora, kao što je alfa makroglobulin i tkivni inhibitor metaloproteinaze matriksa (TIMPs) koji prevenciraju slučajnu aktivaciju enzima. Četiri TIMPs su opisana i pokazano je da imaju sposobnost da inhibišu sve aktivne MMPs. Tkivni inhibitor metaloproteinaze matriksa TIMP 1 najviše kontroliše MMP-1, dok je TIMP-2 glavni inhibitor MMP-2. Abnormalna ekspresija MMPs i TIMPs ili promenjena proteolitička ravnoteža između MMPs i TIMPs može biti udružena sa velikim brojem patoloških stanja kao što su inflamatorne, neurološke, kardiološke bolesti. U oku MMPs i TIMPs imaju ulogu u inflamatornim i fibrotičkim stanjima, uključujući i vitreoretinalne bolesti.

Normalna tkivna homeostaza zahteva uravnoteženu interakciju MMPs i TIMPs i odnos enzima prema inhibitoru je normalno 1 : 1. Bilo kakva promena u ravnoteži može da rezultira ekscesivnom ili insuficijentnom degradacijom matriksa ili akumulacijom matriksa [12, 13]. Povećan nivo MMP iznad nivoa njihovih inhibitora udružen je sa abnormalnom degradacijom matriksa, kao što se vidi u inflamatornim bolestima. Ekscesivni porast inhibitora u odnosu na proteaze smanjuje MMP aktivnosti, što može izazvati abnormalnu akumulaciju matriksa, koja je uočena u fibrotičnim bolestima.

Prisustvo MMPs i TIMPs [14–21] u očnoj vodici može imati ulogu u promeni ekstracelularnog matriksa tkiva koje okružuje prednju komoru. I MMPs i TIMPs imaju značajnu ulogu u matriksu trabekularne mreže koji ima bitnu ulogu u regulaciji i održavanju protoka očne vodice i može biti uključen u patogenezu glaukoma sa otvorenim uglom. I kod bolesnika sa simpleks glaukomom i kod PEX glaukoma akumulacija abnormalnog ekstracelularnog materijala u trabekularnoj mreži ili u formi plakova ili PEX materijala može biti odgovorna za porast otpora i hronični porast intraokularnog pritiska (IOP). U očima sa PEX sindromom i PEX glaukomom, porast nove produkcije različitih ekstracelularnih matriks komponentata rezultira progresivnom akumulacijom abnormalnog fibrilarnog matriks materijala na mnogim tkivima prednjeg segmenta oka, uključujući i jukstakanalikularni region trabekularne mreže. Poreklo MMPs u normalnoj očnoj vodici je nepoznato, ali može biti produkt ćelija koje okružuju tkiva, kao što je kornealni epitel ili trabekularna mreža. Povećani nivoi MMPs i TIMPs koji postoje u očnoj vodici PEX može biti produkt tkiva prednjeg segmenta ili može biti posledica prekinute hematookularne barijere.

Klinički nalaz

Istorijat

PEX sindrom opisao je prvi put 1917. godine Lindberg, koji je pomoću novootkrivene slit lampe (biomikroskopa) zabeležio da postoje tamnosive mrlje na pupilarnom rubu irisa kod 50% pacijenata sa hroničnim glaukomom. Vogt misli da te promene počinju od prednje strane sočiva i nazvao ih je staračkim i ekfolijacioni sindromom kapsule sočiva senile i, uspostavivši njegovu vezu sa glaukomom otvorenog ugla, nazvao je kapsularni glaukom. Materijal je otkriven na irisu, trabekularnom tkivu, cilijarnom telu, zonulama, rožnjači i unutar konjunktive. Layden je predložio da je termin PEX sindrom najprihvatljiviji i najmanje komplikovan. Kako se bolest može javiti i sa glaukomom i bez glaukoma, prihvaćeni su termini ekfolijativni sindrom i ekfolijativni glaukom.

Novi pogledi su naglasili važnost precizne dijagnoze. Uzimajući sve epidemiološke analize u celini, PEX se pojavljuje u 20–25% svih glaukoma otvorenog ugla.

Epidemiologija

Mnoge epidemiološke studije širom sveta dale su različite podatke o rasprostranjenosti kako ekfolijativnog sindroma tako i ekfolijativnog glaukoma. To je objašnjeno razlikama u rasi, polu, godinama ili drugim još nepoznatim faktorima u ispitivanim grupama, kliničkim kriterijumima korišćenim za dijagnozu, sposobnostima ispitivača da detektuje rani stadijum bolesti ili možda suptilne znake. Mnogi slučajevi ostaju neotkriveni zbog nedostatka dilatacije zenice. Po nekim autorima, dijagnoza ostaje nepotvrđena u 60% pacijenta sa ekfolijativnim glaukomom, dok, po drugim, čak i do 70% [33,36,38].

Učestalost PEX povećava se progresivno među sledećim grupama: a) kod osoba preko 50 godina, b) kod osoba sa okularnom hipertenzijom, c) pacijentima sa glaukomom. Razlike među etnički homogenim grupama ili među etnički različitim grupama ali koje žive u sličnim uslovima mogu da dovedu do korisnih istraživanja (podataka). Razlozi zašto postoje varijacije i u jednoj i u drugoj grupi i dalje su ostali nepoznati. Geografska raspodela uzorka može biti objašnjena ili pojavom regionalnih gena ili uticajem sredine. Osobe koje žive u oblastima sa manjom geografskom širinom (Grčka, Saudijska Arabija, Iran, Turska) imaju veći procenat pojave PEX. Smatra se da ultravioletni zraci mogu imati ulogu u nastanku PEX. Ritch [22] pronašao je da učestalost raste dva puta više svake decenije posle pedesete godine. U nekim serijama žene imaju predominaciju, ali u slučajevima gde imaju PEX ali ne i glaukom, dok muškarci koji imaju PEX mnogo ranije razvijaju glaukom i glaukomi imaju nepovoljniji tok.

Prateći literaturu [22] i upoređujući učestalost jednostrane nasuprot obostrane zahvaćenosti, u različitim serijama je delimično različita. Obostrana zahvaćenost je mnogo češća u evropskim zemljama

u odnosu na druge zemlje. Mnoge serije pokazuju češću obostranu zahvaćenost u srazmeri odnosa 3 : 1, dok su druge serije, uključujući i jednu američku, objavile da je jednostrana zahvaćenost učestalija i to u istom odnosu 3 : 1 [23]. Sada se misli da su termini jednostrani i obostrani pogrešni, jer suptilnim ultrastrukturalnim imunohistohemijskim ispitivanjima pigmentom povezani znaci PEX materijala su nađeni na parnom oku i zato što fibrile PEX mogu da se otkriju biopsijom konjunktive i orbitalnog tkiva na svim parnim očima, kao i imunohistohemijskim ispitivanjem delova irisa. Slotzer Schrehard [12] smatra da je elektronmikroskopija zlatni standard za otkrivanje pseudoekfolijacija.

Sočivo

Naslage belog materijala na prednjoj strani sočiva su najstalnije i jedan od najvažnijih dijagnostičkih znakova PEX sindroma sa glaukomom i bez glaukoma. Klasični primer je uzorak koji sastavljen od tri različite zone, koje postaju jasno vidljive nakon potpune dilatacije zenice: relativno homogeni centralni disk koji odgovara grubom dijametru širine zenice, granulirana (zrnasta) često položena, periferna zona i jasna površina koja odvaja ove dve. Individualne razlike ove klasične kliničke slike mogu biti rezultat različitog sastava PEX materijala, različitog stepena bolesti i topografskog odnosa između lense i irisa.

Centralna zona je homogena, opisana je kao beli čaršav koji leži na prednjoj strani sočiva. Njegov dijatar varira između 1,5–3 mm i on je obično znatno manji od fiziološke širine zenice. Centralni disk može biti odsutan u 20%, pa i, po nekim autorima, i do 60% slučajeva, i često se inicijalno može prevideti, ali pažljivim ispitivanjem posle širenja zenice, suptilna (jedva vidljiva) može biti zapažena, specijalno kada se upoređi sa intermedijalnom jasnom zonom. Kompjuterizovana slika može poboljšati vidljivost materijala i šematska fotografija može da se iskoristi da podigne ekfolijativni materijal na površinu sočiva pre nego što se može videti klinički.

Periferna zona je često vidljiva i može biti zrnata na periferiji, u izvesnoj meri kao bela centralna ili u vidu radijalnih strija. Granularnost perifernog sloja je stalna zbog neporemećene akumulacije PEX materijala. Intermedijalna jasna zona nastaje trljanjem dužice preko površine sočiva za vreme pomeranja zenice. Kako prekapsularni sloj postaje deblji, region zenice počinje da ga tare za vreme normalnog kretanja širenja i sužavanja zenice. Podrtavanje sočiva (*phacodonesis*) je pojava i ako ne često udružena sa iridodonezom, što je možda posledica porasta iris rigiditeta. Takođe, mogu da se dogode spontana subluksacija i dislokacija sočiva.

PEX materijal se može naći najranije na procesusima (nastavcima) cilijarnog tela i zonula. Cikloskopijom kod pacijenata sa unilaterarnim PEX otkriveno je prisustvo PEX materijala i na cilijarnim procesusima i na zonulama ili i na jednom i na drugom mestu u 77% paralelnog oka gde pseudoekfolijacije

nisu klinički vidljive niti na prednjoj kapsuli sočiva niti na pupilarnoj ivici.

Naslage pseudoeksfolijacija [24] na zonulama mogu objasniti tendenciju subluksacije ili dislokacije sočiva u uznapredovalim slučajevima. Zonule koje imaju naslage sa pseudoeksfolijacijama često su zategnute i prekinute.

Dužica

Promene na dužici nastaju veoma rano i budu dobro vidljive na pupilarnoj ivici. Naslage PEX materijala na sfinkteru pupile i pupilarnoj ivici mogu se naći kod 32–94% pacijenata. Njihovo prisustvo takođe može biti varijabilno i od visoke sumnje koja zahteva pažljivo istraživanje do veoma izraženo i jasno vidljivo. Vaskularne promene na dužici takođe mogu biti prisutne.

Česta pojava je i taloženje pigmenta sa irisa na strukture prednje očne komore, što dovodi do prosijavanja (transluminacije) dužice, gubitka pupilarnog ruba, porasta pigmentacije trabekularnog tkiva i pigmentnog taloženja na površini dužice. Prosijavanje delova dužice može se desiti na pupilarnom rubu i na čitavom sfinktermom regionu. Generalizovano prosijavanje irisa često je udruženo sa PEX glukomom. Pigmentne partikule, veće od onih koji se mogu naći u pigmentnom disperzionom sindromu, najčešće se nalaze na prednjoj stromi i sfinkteru.

Pseudoeksfolijativni materijal [25,26] u bliskoj je vezi sa adventicijom krvnih sudova dužice izazivajući vaskulopatiju dužice. Svetlosnim mikroskopom PEX materijal se primećuje zbog povećane gustine perivaskularnog matriksa u zahvaćenom krvnom sudu. Nalazom transmisiona elektronske mikroskopije, PEX vaskulopatija je podeljena na 4 stadijuma: I stadijum – karakteriše fokalna akumulacija ekfolijativnog materijala bez ćelijske degeneracije; II stadijum – akumulacija ekfolijativnog materijala je praćena degeneracijom vaskularnih potpornih ćelija; endotelne ćelije nisu zahvaćene; III stadijum – i u endotelnim ćelijama dolazi do degenerativnih promena, dok u IV stadijumu – PEX materijal zauzima jedan acelularni vaskularni zid. PEX materijal u bliskoj je vezi sa adventicijom krvnih sudova dužice izazivajući vaskulopatiju dužice. Svetlosnim mikroskopom PEX materijal primećuje se zbog povećane gustine perivaskularnog matriksa u zahvaćenom krvnom sudu. Na osnovu nalaza transmisiona elektronske mikroskopije, pseudoeksfolijativna vaskulopatija je podeljena na četiri stadijuma.

Smatra se da u krvnim sudovima dužice glavnu ulogu u stvaranju PEX materijala imaju vaskularne potporne ćelije. Akumulacija i bliska veza PEX materijala sa adventicijom krvnih sudova dužice dovodi do obliteracije lumena, koja rezultira neovaskularizacijom i curenjem boje, što potvrđuje fluorofotometrija. Ritch [22] nalazi elektronskim mikroskopom 4 tipa histoloških promena, tražeći odgovor na pitanje patogeneze novoformiranih krvnih sudova: a) depoziti PEX materijala u blizini endotelnog zida; b) istanjenost i poneki prekid u bazalnoj membrani; c) re-

dukcija vaskularnog lumena zbog uvećanja endotelnih ćelija; d) fenestracija endotela.

Brooks je u svojoj studiji klasifikovao nalaz angiograma u očima sa pseudoeksfolijacijama kao kod:

Hipoperfuzija irisa (dužice) – smanjenja broja radijalnih arteriola, sektorasti defekti punjenja, atenuirane arteriole;

Mikroneovaskularizacija (stromalne nakupine, kompleksniji pleksusi, peripupilarna neovaskularizacija);

Anastomozirajući krvni sudovi (periferne petlje, manji krugovi, kosi sudovi).

Brooks naglašava da hipoperfuzija dužice nije primarni uzrok pseudoeksfolijacija, već je verovatno posledica.

Iris fluoresceinske angiografske studije rađene u očima sa kapsularnim glaukomom pokazuju slične ali mnogo teže anomalije nego u ekfolijativnom sindromu (različit stepen formiranja novih krvnih sudova, izraženo curenje boje i redukovana radijalna vaskularizacija).

Zenica

Oči koje imaju ekfolijacije često imaju siromašnu, nedovoljnu dilataciju, tako da u slučajevima jednostranog prisustva ekfolijacija postoji znatna razlika u farmakološkoj dilataciji.

Dve studije ispitivale su histološke promene u mišićima dužice, sfinkteru i dilatatoru pomoću svetlosne i elektronske mikroskopije i našli su neorganizovane, degenerativne mišićne i fibrozne promene u očima koje su imale pseudoeksfolijacije bez glaukoma i sa njim, ali u kontrolnoj grupi tih promena nije ni bilo.

Male partikule koje flotiraju u očnoj vodici u očima koja nemaju dilatiranu pupilu, kao i disperzija pigmenta u prednjoj očnoj komori koja se vidi nakon dilatacije pupile mogu biti prisutne i obilne u očima sa pseudoeksfolijacijama. Ovaj pigment potiče od pigmentnog epitela dužice prilikom širenja zenice. Kuchle sa saradnicima [24] pokazao je da postoji znatan porast IOP nakon medikamentoznog širenja zenice i pozitivna korelacija između visine IOP i količine oslobođenog pigmenta. Takođe, isti autori su naglasili da je maksimalna količina pigmenta u prednjoj očnoj komori sat-dva nakon midrijaze, a da nestaje u periodu 12–24 h.

Rožnjača

Na edotelu rožnjače mogu se videti razasute fleke PEX materijala, koje mogu biti pogrešno dijagnostikovane kao inflamatorni precipitati. Pigment se često može videti na edotelu u centru rožnjače koji povremeno može da liči na Krukenberovo vreteno. Mnogo češće se sreću jedna ili više jako pigmentovanih linija na periferiji rožnjače ispred Schwalbesove linije. Primećeno smanjenje gustine edotelijalnih ćelija je znatno čak i kod pacijenata koji imaju normalni IOP, zajedno sa morfološkim promenama u veličini i obliku edotelijalnih ćelija u oba zahvaćena oka i na drugom oku koje nema ekfolijacije. Opadanje gustine edotelijalnih ćelija nije uvek u

korelaciji sa jačinom glaukoma, ali može biti u korelaciji sa povećanom pigmentnom disperzijom.

Pseudoksfolijativni materijal [36,37] može se naći najranije na procesusima (nastavcima) cilijarnog tela i zonulama. Cikloskopijom kod pacijenata sa unilateralnim PEX otkriveno je prisustvo PEX materijala i na cilijarnim procesusima i na zonulama ili i na jednom i na drugom mestu u 77% paralelnog oka gde pseudoeksfolijacije nisu klinički vidljive niti na prednjoj kapsuli sočiva niti na pupilarnoj ivici.

Komorni ugao

Kod pacijenata sa pseudoeksfolijacijama komorni ugao može biti zatvoren [24,25] ili sa visokim stepenom pigmentacije. Gusta trabekularna pigmentacija nije retka pojava na parnim očima kod kojih pseudoeksfolijacije nisu vidljive. Izražena pigmentacija je jasan znak PEX promena i pojavljuje se kod svih pacijenata koji imaju klinički dokazanu bolest. U skoro svim studijama kod pacijenata koji imaju pseudoeksfolijacije samo na jednom oku, trabekularna pigmentacija je uvek gušća, većeg stepena. Oči sa PEX glaukomom imaju tendenciju da imaju pigmentaciju veću nego pacijenti sa pseudoeksfolijacijama bez glaukoma, i oči sa PEX glaukomom imaju veću pigmentaciju komornog ugla nego oči sa glaukomom otvorenog ugla. Povećana pigmentacija trabekularnog tkiva jasan je znak pseudoeksfolijacija i pojavljuje se kod svih pacijenata sa evidentnom kliničkom slikom. Za razliku od pigmentnog disperzionog sindroma distribucija pigmenta ima tendenciju da bude neravna, mrljasta i manje dobro definisana. Može biti rani dijagnostički znak koji prethodi pojavljivanju PEX materijala na pupilarnoj ivici i prednjoj strani sočiva. Kod svih pacijenata sa unilateralnom zahvaćenošću, trabekularna pigmentacija je obično gušća i na nezahvaćenom oku. Kada je pigmentacija znatno asimetrična, unilateralni PEX glaukom je bio češći u oku sa većom pigmentacijom i postojalo je veće oštećenje izazvano glaukomom. Postoji visokopozitivna korelacija između visine IOP i stepena pigmentacije trabekuluma. Međutim, proširena pigmentacija nije uvek u korelaciji sa visinom IOP i jačinom glaukoma. Pigment se karakteristično taloži na Schwalbeovoj liniji i ponekad kao talasaste linije ili linije ispred Schwalbeove (Sampolesy). Ovo je takođe rani znak pseudoeksfolijacija. Pseudoeksfolijacije se takođe mogu naći u komornom uglu za vreme gonioskopije i obično na trabekulumu, ali nisu patognomonični znak jer se mogu naći i u komornom uglu pacijenata sa pseudoeksfolijacijama bez glaukoma.

Staklasto telo i mrežnjača

Na površini staklastog tela mogu se naći pseudoeksfolijacije posle ekstrakcije katarakte, na prednjoj strani staklastog tela, na zadnjoj kapsuli sočiva i implatiranoj sočivu, ukazujući na to da prisustvo sočiva nije neophodno za njegovo neprekidno formiranje. Klinički u unilateralnim slučajevima ipsilateralne pulsacije okularnog krvnog protoka i karotidnog protoka su smanjene. Pacijenti sa PEX glaukomom

imali su veće smanjenje u krvnom protoku, izmereno *Collor Doppler* imidžing tehnikom u odnosu na pacijente samo sa PEX sindromom. Krvni protok na lamini kribrozi i neuroretinalni obod smanjuju se sa povećanjem glaukomatoznog oštećenja [29–32]. Takođe je pronađeno da nema značajne razlike u širini neuroretinalnog oboda ili prisustva peripapilarne atrofije, uprkos visini IOP u grupi sa PEX. Druge studije su pokazale da veličina optičkog diska, veličina neuroretinalnog oboda, nije pokazala statističku značajnost između očiju sa normotenzinim očima sa PEX i klinički nezahvaćenog oka, gde drugo oko ima PEX glaukom. Peripapilarna atrofija bila je u korelaciji sa visinom IOP i glaukomatoznim propadanjem. Peripapilarna horioretinalna atrofija kod pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla i PEX glaukomom nije bila statistički značajna. Pseudoskavacija ima tenenciju da bude difuzna u odnosu na primarni glaukom, kod koga najčešći defekt neuroretinalnog oboda u inferotemporalnom i superotemporalnom sektoru.

Ekstraokularne promene

Klinički konjunktiva je normalnog izgleda. Međutim, fluoresceinska angiografija konjunktive pokazala je smanjenje limbalne vaskularne mreže, polja neovaskularizacije u uznapredovalim slučajevima, kao i kongestiju cilijarnih krvnih sudova. Schirmer test kao i *break-up* vreme je pokazalo da postoji deficit u suznom filmu, te je sugerisano da u ovim očima može da se javi kseroftalmija, posebno ako je korišćen u terapiji beta adrenergični blokator.

Klinički entiteti

Katarakta

Mada prava povezanost između katarakte i pseudoeksfolijacija još nije dobro razjašnjena, postoji pozitivna veza. Nuklearna katarakta se češće može naći u očima sa ekfolijacijama nego u očima koje nemaju pseudoeksfolijacije. Takođe je zabeleženo veće prisustvo i supkapsularne katarakte. Oči sa pseudoeksfolijacijama bez glaukoma i sa njim imaju manju vidnu oštrinu i mnogo češću opacifikaciju sočiva nego nezahvaćene oči. Pretpostavljamo da je katarakta povezana sa okularnom ishemijom i da je pretpostavljena udruženost između unilateralne katarakte i asimetričnog PEX sindroma, koji se dešavaju u istom oku, pokazatelj veće ishemije u zahvaćenom oku.

Pacijenti sa pseudoeksfolijacijama skloni su većim komplikacijama i za vreme ekstrakcije sočiva. Oči sa pseudoeksfolijacijama imaju manju dilataciju pupile, zonularnu dehiscenciju i gubitak staklastog tela. Pupilarni prečnik i fragilnost zonula okrivljeni su kao najznačajniji faktor rizika za rupuru zadnje kapsule sočiva i gubitak staklastog tela. Zonularna fragilnost je razlog za subluksaciju sočiva i prisustvo fakodoneze. Kuche i saradnici [24] pronašli su da su intraoperativne komplikacije povećane za 13,4% u očima koje imaju dubinu prednje komore manje od 2,5 mm i 2,8% u očima gde je prednja komora dublja od 2,5 mm i više. U postoperativne komplikaci-

je ubrajaju se i opacifikacija zadnje kapsule, kasna postoperativna decentracija sočiva. Jedna studija je pronašla da postoji razlika u srednjoj debljini kapsule sočiva između pseudoeksfolijacija i normalnih kontrola. Verovatno su komplikacije tokom hirurģije katarakte povezane sa slabošću zonula. Fragilnost zonula može biti odgovorna za tri do deset puta povećan rizik za rupturu zonula i pet puta povećani rizik za gubitak staklastog tela. Strategije koje smanjuju stres na zonule uključuju i izbegavanje ekscesivne fluktuacije u pritisku prednje komore, na primer koristeći male hirurģike incizije i korišćenjem adekvatnog viskoelastika, kao i izbegavanje mehaničkog stresa na sočivo. Korišćenjem fakoemulifikacije sa prednjom kapsuloreksom smanjuje se procenat intraoperativnih komplikacija. Stavljanje intraoperativno i intrakapsularnog ringa može sprečiti postoperativnu dislokaciju implantiranog sočiva [25].

Glaukom

Pseudoeksfolijativni sindrom je jedan od najvažnijih rizika za nastanak glaukoma. U nekim populacijama PEX je u visokom procentu udružen sa PEX glaukomom. Hronični porast IOP u PEX očima uzrokovan je poraslim otporom u trabekularnom tkivu, verovatno kao rezultat blokiranja odvodnih kanala depozitima PEX materijalom. Depoziti PEX materijala se pored trabekularnog tkiva nalaze i u jukstakanalikularnom tkivu ispod zida Schlemmsovog kanala.

Veruje se da PEX glaukom je mnogo teže staviti pod kontrolu nego li glaukom otvorenog ugla. Loša prognoza može biti povezana sa kliničkim karakteristikama PEX glaukoma, koji je tipično udružen sa visokim IOP, velikim dnevnim fluktuacijama IOP. Fluktuacije IOP različite su u različitim položajima, posebno je u ležećem položaju dubina prednje komore znatno smanjena i IOP je znatno viši u poređenju sa kontrolnim očima. Promene se mogu pridodati promenjenom zonularnom aparatu koji dozvoljava sočivu da se pomeri napred. Korelacija u momentu postavljanja dijagnoze između nivoa IOP i promena u vidnom polju smanjenje sloja retinalnih nervnih vlakana može biti postavljena samo kod pacijenata sa PEX glaukomom, ali i ne kod pacijenata sa primarnim glaukomom otvorenog ugla. Smanjenja IOP je pokazalo da poboljšava prognozu vidnog polja mnogo više kod PEX glaukoma u odnosu na simpleks glaukom. Konstans i saradnici [25,26] pokazali su da smanjenje IOP ispod 17 mmHg i niže može da prevenira dalje propadanje vidnog poja. Merenje debljine centralne rožnjače pokazalo je znatno sniženje i znatno smanjene debljine u odnosu na ostalu populaciju. Kod pacijenata

sa PEX glaukomom postoji velik rizik od tranzitornog porasta IOP nakon širenja zenice zbog disperzije granula melanina i PEX materijala u prednju komoru. Intraokularni pritisak može se povećati i do 30 mmHg u odnosu na osnovni, i vratiti se na normalu za 10 do 15 sati posle dilatacije. Neotkriveni vrh IOP nakon dilatacije može doprineti daljem propadanju vidnog polja i optičkog diska, i trebalo bi proveriti IOP kod svih pacijenata sa PEX nakon korišćenja midrijatika. Konverzija PEX sindroma u PEX glukom dešava se u 32% oka sa inicijalnim PEX očima i u 38% kod kontralateralnog oka koje nije zahvaćeno unutar sedam godina.

Sistemske promene

Više od deset godina depoziti PEX materijala su pronađeni pomoću elektronske mikroskopije, imunohistohemije u uzorcima donatora srca, pluća, jetre, bubrega, meningeama pacijenata koji su imali i PEX glaukom [33–36]. Ovi nalazi sugerišu da je PEX sindrom deo sistemske bolesti ekstracelularnog matriksa. U mnogim studijama je pokazano da je PEX sindrom povezan sa kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim bolestima [37]. Ovde je uključen tranzitorni ishemijski atak, angina pektorisa, artrijska hipertenzija, infarkt miokarda, aneurizma abdominalne aorte, Alzhimierova bolest. Nedavne studije su pokazale da su u grupi od 1150 pacijenata sa PEX glaukomom i glaukomom otvorenog ugla, tromboze, embolije, hemoragije, senilna demencija bile znatno povećane u grupi sa PEX glaukomom. Hiperhomocitemija je prisutna kao poseban rizik za razvoj vaskularnih promena kod PEX pacijenata [38].

Zaključak

Saznanje o važnosti pseudoeksfolijacija poslednjih je godina znatno poraslo. To je uzrokovano ne samo teškim oblikom glaukoma otvorenog ugla nego često subluksacijom sočiva, oštećenjem hematookulatne barijere, brojnim komplikacijama za vreme operacije katarakte, kao što su dijaliza zonula, ruptura kapsule i gubitak staklastog tela. Sada se pseudoeksfolijacije pojavljuju kao etiološki odgovorne za stvaranje katarakte i mogu imati ulogu u nastanku okluzije centralne retinalne vene. Preliminarne informacije sugerišu povezanost sa tranzitornim ishemijskim atakom, bolestima srca i aneurizmom abdominalne aorte. Udruženost pseudoeksfolijativnog sindroma sa sistemskim promenama odavno je opisana u literaturi, posebno sa kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim bolestima, aneurizmom abdominalne aorte, tranzitornim ishemijskim atakom, Alzhimierovom bolešću.

Literatura

1. Schlotzer-Schrehardt U, Naumann OHG. Trabecular meshwork in pseudoexfoliati syndrome with and without open angle glaucoma. a morphometric, ultrastructural study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1995;36:1750-64.
2. Lutjen-Drecoll E, Shimizu T, Rohrbach M, Rohen JW. Quantitative analysis of 'plaque material' in the inner-outer wall of

schlemm's canal in normal- and glaucomatous eyes. Exp. Eye Res. 1986;42:443-5.

3. Follmann P. Fine-structure of the transition from the sclera to the corneoscleral trabeculum in open-angle glaucoma. Med Sci Monit. 1997;3(2):139-43.

4. Hammer T, Schlotzer-Schehardt U, Naumann G. Unilateral or Asymmetric Pseudoexfoliation Syndrome? *Arch Ophthalmol* 2003;119:1023-31.
5. Sharvan K, Nan Wang C, Shiri D, Mattox C, Kagemann L, Fini ME, et al. Matrix metalloproteinase gelatinase (MMP) is associated with leaking glaucoma filtering blebs. *Exp Eye Res* 2005;81:429-36.
6. Ho SL, Dogor GF, Wang J, Crean J, Wu N, Oliver QD, Weitz S, et al. Elevated aqueous humor tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 and connective tissue growth factor in Pseudoexfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol* 2005;89:169-73.
7. Burkhard H, Rosch S, Ramer R, Tamm RE, Brune K. Latanoprost induces matrix metalloproteinases-1 expression in human non-pigmented ciliary epithelial cells through a cyclooxygenase-2-dependent mechanism. *FASEB J* 2005;19:1929-31.
8. Gabelt B, Ann T, Kaufman LP. Changes in aqueous humor dynamics age and glaucoma. *Prog Retinal Eye Res* 2005;24:612-37.
9. Koliakos GG, Schlotzer-Schrehard U, Konstans GPA, Bufidis T, Georgiades N, Dimitriadou A. Transforming and insulin-like growth factors in the aqueous humor of patients with exfoliation syndrome. *Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239:482-7.
10. Schlotzer-Schrehard U, Lommatzsch J, Kuchle M, Konstans GPA, Naumann G. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1117-25.
11. Yoneda K, Nakano M, Mori K, Kinoshita S, Tashiro K. Disease-related quantitation of TGF-beta3 in human aqueous humor. *Growth Factors* 2007;25(3):160-7.
12. Schlotzer-Schrehard U, Zenkel M, Kuchle M, Sakai L, Naumann OHG. Role of transforming growth factor-B1 and its latent form binding protein in pseudoexfoliation syndrome. *Exp Eye Res* 2001;73:765-80.
13. Cao Y, et al. Effect of transforming growth factor beta 2 on phagocytosis in cultured bovine trabecular meshwork cells. *Ophthalmology* 2003;100:535-8.
14. Chavakis T, et al. The pattern recognition receptor (RAGE) is a counterreceptor for leukocyte integrins: a novel pathway for inflammatory cell recruitment. *J Exp Med* 2003;198:1507-15.
15. Konstans GPA, Koliakos G, Karabatsas HC, Liakos P, Schlotzer-Schrehard U, Georgiades N, et al. Latanoprost therapy reduced the levels of TGF beta 1 gelatinases in the aqueous humor of patients with exfoliative glaucoma. *Exp Eye Res* 2006;82:319-22.
16. Huang SH, Adamis AP, Wiedersheim DG, et al. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in aqueous humor. *Exp Eye Res* 1996;62:481-90.
17. Kee C, Son S, Ahn BH. The relationship between gelatinase A activity in aqueous humor and glaucoma. *J Glaucoma* 1999;8:51-5.
18. Bradely JMB, Vranka J, Colvis CM, et al. Effect of matrix metalloproteinases activity on outflow in perfused human organ culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:2649-58.
19. Bradley JMB, Kelley MJ, Zhu XH, et al. Effect of mechanical stretching on trabecular matrix metalloproteinases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:1505-13.
20. Welge-Lusen U, May CA, Lutjen-Drecoll E. Induction of tissue transglutaminase in trabecular meshwork by TGF-beta1 and TGF-beta2. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:2229-38.
21. Holopainen JM, Moilanen JA, Sorsa T, et al. Activation of matrix metalloproteinase-8 by membrane type 1-MMP and their expression in human tears after photorefractive keratectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2550-6.
22. Kahari VM, Saarialho-Kere U. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in tumor growth and invasion. *Ann Med* 1999;31:34-45.
23. Befagna G, Occhi G, Nava A, Vitello L, Ditadi A, Basso C, et al. Regulatory mutations in transforming growth factor-beta3 gene cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1. *Cardiovasc Res* 2005;65:366-73.
24. Ritch R, Schlotzer-Schrehard U. Exfoliation syndrome. *Surv Ophthalmol* 2001;45:265-315.
25. Ritch R. Exfoliation syndrome: the most common identifiable cause of open angle glaucoma. *J Glaucoma* 1994;3:176-8.
26. AGIS: the advanced glaucoma intervention study The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol* 2000;130:429-40.
27. Kuchle M, Viestenz A, Martus P. Anterior chamber depth and complications during cataract surgery in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 2000;129:281-5.
28. Konstans AG, Allan D. Pseudoexfoliation syndrome in Greece. *Eye* 1989;3:747-53.
29. Konstans AG, Diafas S. Loss of iridolenticular contact in eyes with exfoliation syndrome may protect against glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:467-70.
30. Schlotzer-Schrehard U, Kuchle M, Junemann, Naumann H. Relevance of the pseudoexfoliation for the glaucomas. *Ophthalmology* 2002;99:683-90.
31. Linner E, Popovic V, Gottfries CG, et al. The exfoliation syndrome is cognitive impairment of cerebrovascular or Alzheimer's type. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;107:1469-74.
32. Cursien C, Hundel A, Schonherr U, Naumann GOH. Pseudoexfoliation syndrome in patients with branch and central retinal vein thrombosis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1997;211:17-21.
33. Cursiefen C, Hammer T, Kuchle M, et al. Pseudoexfoliation syndrome in eyes with ischemic central retinal vein occlusion: a histopathologic and electron microscopic study. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:476-8.
34. Vine AK. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2000;129(5):640-4.
35. Brown BA, Marx JL, Ward TP, et al. Homocysteine: risk factor for central retinal venous occlusive disease. *Ophthalmology* 2002;109:287-90.
36. Brunelli T, Prisko D, Fedi S, et al. High prevalence of mild hyperhomocysteinemia in patients with abdominal aortic aneurism. *J Vasc Surg* 2000;32:531-6.
37. Schumacher S, Schlotzer-Schrehard U, Martus P, et al. Pseudoexfoliation syndrome and aneurisms of abdominal aorta. *Lancet* 2001;357:359-60.
38. Hietanen J, Soisalon-Soininen S, Kivela T, Tarkkanen A. Evaluation of the clinical association between exfoliation syndrome and abdominal aortic aneurism. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80:617-9.
39. Janciauskiene S, Krakau T. Alzheimer's peptide: a possible link between glaucoma, exfoliation syndrome, and Alzheimer's disease. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:328-9.
40. Tarkkanen A, Reunanen A, Kivela T. Frequency of systemic vascular disease in patients with primary open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2008;86:598-602.
41. Topouzis F, Harris A, Wilson R, Founti P, Yu Fei, Anastasopoulos E, et al. Increased likelihood of glaucoma at the same screening intraocular pressure in subjects with pseudoexfoliation: Thessaloniki eye study. *Am J Ophthalmol* 2009;148(4):606-13.

Summary

Introduction

This study was aimed at providing an update on most recent developments regarding ocular and systemic manifestations and complications, clinical diagnosis and management, and molecular pathophysiology of pseudoexfoliation syndrome.

Method

Review of recent literature and own clinical and laboratory studies.

Results

Pseudoexfoliation syndrome is an age-related disease in which abnormal fibrillar extracellular material is produced and accumulated in many ocular tissues. Recent progress and advances have led to improvements in clinical management by understanding the effects of the pseudoexfoliation process on the ocular tissues, by refining diagnostic criteria and applying new treatment regimes, and by developing preventive strategies to reduce surgi-

cal complications. Increasing evidence of systemic associations of cardiovascular, cerebrovascular, abdominal aorta aneurysm can provide better understanding and management of this condition, and new therapeutic goal. The current pathogenesis concept describes pseudoexfoliation syndrome as an elastic microfibrilopathy involving transforming growth factor- β , matrix metalloproteinase oxidative stress.

Conclusion

Despite extensive research, the exact chemical composition of exfoliation material remains unknown. The presence of pseudoexfoliation should alert the physician to the increased risks of intraocular surgery, most commonly zonular dehiscence, capsular rupture, and vitreous loss during cataract extraction. Its associated clinical signs are important in the detection and management of glaucoma.

Key words: Exfoliation Syndrome; Risk Factors; Oxidative Stress; Aging; Eye Diseases + metabolism; Transforming Growth Factor beta1; Matrix Metalloproteinases

Rad je primljen 24. VI 2008.

Prihvaćen za štampu 25. VII 2008.

BIBLID.0025-8105;(2010):LXIII:9-10:681-688.

Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
Klinika za urologiju

Pregledni članak
Review article
UDK 616.65-006.6-08:613
DOI: 10.2298/MPNS1010689M

TRETMAN LOKALNO UZNAPREDOVALOG KARCINOMA PROSTATE

TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED PROSTATIC CANCER

Goran MARUŠIĆ, Saša VOJINOV i Ivan LEVAKOV

Sažetak – Lokalno uznapredovali karcinom prostate maligni je proces koji se prostire izvan kapsule sa invazijom periprostatičnog tkiva i/ili semenih kesica, ali bez regionalnih i udaljenih metastaza. Kod stejdžinga kliničkog T3 stadijuma karcinoma prostate čest je *overstaging* i *understaging*. Mogućnosti predikcije za terapiju T3 stadijuma povećavaju se pomoću upotrebe nomograma i veštačkih neuralnih mreža. Opcije lečenja su: radikalna prostatektomija, spoljašnje zračenje i intersticijana implantacija radioizotopa, hormonska terapija androgenim blokadama. Radikalna prostatektomija je moguća kod pacijenata u T3 stadijumu sa ekstenzivnom disekcijom limfnih čvorova, semenih kesica, disekcijom neurovaskularnog spleta na strani tumora i resekcijom vrata bešike. Postoperativna radioterapija se primenjuje kod pacijenata sa invazijom semenih kesica i infiltracijom kapsule ili sa vrednošću prostata-specifičnog antigena iznad 0,1 ng/ml, mesec dana nakon hirurškog tretmana. Definitivna radioterapija se primenjuje kod pacijenata koji ne mogu biti podvrgnuti hirurškom tretmanu u kombinaciji sa hormonskom terapijom. Terapija lokalno uznapredovalog karcinoma ostaje kontroverzna, novi terapijski modaliteti su zadatak daljih istraživanja.

Ključne reči: Karcinom prostate; Prostatektomija; Radioterapija; Antagonisti androgena; PSA; Kvalitet života

Uvod

Lokalno uznapredovali karcinom prostate (CaP) definisan je kao karcinom koji se prostire izvan kapsule prostate sa invazijom periprostatičnog tkiva, apeksa, vrata mokraćne bešike ili semenih kesica, ali bez zahvatanja limfnih čvorova i bez udaljenih metastaza.

Po konvencionalnom sistemu određivanja stadijuma, to je:

T3 N0 MO, bilo koji G (tumor prodira kapsulu)

T3a – ekstrakapsularna propagacija (unilateralna ili bilateralna)

T3b – invazija semenih kesica (*American Joint Committee on Cancer TNM Classification*)

C-stadijum – (*Jewett staging system*)

Procenjuje se da je 12–25% karcinoma prostate u stadijumu T3. Očekuje se da incidencija javljanja bolesti u ovom stadijumu opada sa povećanom upotrebom prostata specifičnog antigena (PSA) za ranu detekciju [1].

Klinička klasifikacija karcinoma prostate

Za sve stadijume karcinoma prostate, T-stejdžing procedura počinje sa digito-rektalnim pregledom (DRE), sa primarnom namerom da se napravi distinkcija između intrakapsularnog (T1-2) i ekstrakapsularnog (T3-4) stadijuma. Pozitivna korelacija između DRE i patohistološkog stadijuma bolesti manja je od 50%. Od imidžing metoda, transrektalni ultrazvuk (TRUS) najviše je korišćena metoda. TRUS može otkriti neočekivanu ekstrakapsularnu propagaciju, ali ne determiniše tumorsku proširenost sa dovoljnom preciznošću da bi mogao biti preporučen za isključivu dijagnostičku proceduru u stadijumu T3. Oko 60% pT3 tumora neće biti otkriveno preoperativno TRUS [2]. TRUS kriterijum za ekstrakapsularnu

proširenost karcinoma prostate uključuje nepravilnost i diskontinuitet definisanja granice na ultrazvučnom pregledu, a na invaziju semenih kesica ukazuje punoća i gubitak normalne oštine baze prostate. Međutim, prepoznavanje ovih nalaza u većini slučajeva zavisi od operatera. Ipak, diferencijacija između T2 i T3 stadijuma ne bi trebala da bude bazirana samo na nalazu TRUS [3]. Takođe, u velikoj multiinstitucionalnoj studiji, TRUS se nije pokazao kao tačnija metoda od DRE za dijagnostiku lokalizovane bolesti [4]. Transrektalno vođena biopsija semenih kesica može biti korišćena da poveća preciznost preoperativnog stejdžinga [5,6]. I kompjuterizovana tomografija (CT) i magnetna rezonancija (MR) predstavljaju visoki tehnički standard, ali nijedna od ovih metoda nije dovoljno pouzdana da bi bila i jedina za procenu tumorske invazije [7]. I dalje, MR prostate je najpreciznija neinvazivna metoda u identifikaciji lokalizovane bolesti [8].

Pogrešne procene u određivanju stadijuma bolesti (*overstaging and understaging*) česte su u dijagnostici ranog stadijuma karcinoma prostate. Korektan stejdžing kliničkog T3 stadijuma karcinoma prostate je još teži, čest je *overstaging* kod pT2 i *understaging* kod pT4 ili pN+ stadijuma (**Tabela 1**).

Određivanje stadijuma karcinoma prostate, kao i procena rizika i dalje se oslanjaju na nivo PSA u serumu, kliničkom stadijumu i gradu. Uvođenjem biopsije prostate po proširenoj shemi, dobijamo informacije koje poboljšavaju procenu rizika i mogu biti važnije od kliničkog stadijuma za pacijente sa niskim stepenom rizika. Nove imidžing metode, naročito 3D dopler ultrazvuk i MR spektroskopija (koja detektuje različitu ekspresiju metabolita, uključujući holin, kreatin, i citrate, između normalnog i tumorskog tkiva) obećava unapređenje procene rizika kod ovih pacijenata [15] (**Tabela 2**).

Skraćenice

CaP	– karcinom prostate
PSA	– prostata specifični antigen
DRE	– digito rektal na egzaminacija
TRUS	– transrektalni ultrazvuk prostate
CT	– kompjuterizovana tomografija
MR	– magnetna rezonanca
RP	– radikalna prostatektomija
NHT	– neoadjuvantna hormonalna terapija
RTOG	– The Radiation Therapy Oncology Group
ADT	– androgen deprivaciona terapija
LHRH	– luteinizirajući rilizing hormoni
ANN	– artificial neural networks

Tabela 1. Procenti *overstaging*-a i *understaging*-a kod lokalizovanog karcinoma prostate (T3)**Table 1.** Percentage of *overstaging* and *understaging* in localized prostatic cancer (T3)

Autor/Author	pT2	pT4/N+
Morgan et al. (9)	22%	42%
Van den Ouden et al. (10)	15%	3.4% / 15.6%
Lerner et al. (11)	17%	Ø/33%
Van Poppel et al. (12)	13%	8% / 11%
Martinez de la Riva et al. (13)	26.5%	8.4% / Ø
Ward et al. (14)	27%	Ø / 27%

Legenda: pT2 – lokalizovani karcinom prostate, pT4/N+ - karcinom sa invazijom okolnih struktura/metastaze u limfnim čvorovima

Legend: pT2 – localized prostatic cancer, pT4/N+ - carcinoma with local invasion/metastasis in lymph nodes

Tabela 2. Radiografska predikcija stadijuma T3a CaP – ekstrasapsularno širenje [15]**Table 2.** Radiographic prediction of T3a CaP stage – extracapsular infiltration [15]

Test	Senzitivnost % Sensitivity %	Specifičnost % Specificity %	PPV %	NPV %
TRUS	23-91	46-71	50-63	49-90
3-D Doppler	80	96	90	96
MRI	13-95	49-97	51-90	63-92
MRI plus MRS	45-54	93-96	65-81	85-88
CT scan	25-89	25-92	67	59

Legenda: PPV- pozitivna prediktivna vrednost, NPV- negativna prediktivna vrednost/ Legend: PPV – positive predictive value; NPV – negative predictive value

Mogućnosti predikcije uspešnosti lečenja T3 stadijuma karcinoma prostate

Da bismo odredili opciju tretmana, mere za procenu su potrebne kako bismo klasifikovali pacijente prema njihovim individualnim kliničkim parametrima bolesti, te time omogućili racionalne preporuke za definisanje algoritama intencije. Cilj je rana intervencija i definitivni tretman kod pacijenta koji imaju potencijalno izlečivu bolest, izbegavajući invazivne procedure kod pacijenta sa potencijalno indolentnom bolešću. Slično tome, identifikacija pacijenta sa visokim rizikom olakšava uvođenje rane multimodalne terapije uz neoadjuvantnu i adjuvantnu terapiju.

Stratifikacija rizika po prognostičkim grupama obično se izvodi kroz nomograme ili veštačke neuralne mreže (ANN-artificial neural networks). Nomogrami

uključuju nezavisne varijable za informacije o prognozi koristeći karakteristike tumora pre i posle tretmana (klinički stadijum, PSA pre tretmana, *Gleason score*), da bi se predvideli definisani klinički ishodi kroz diferencijaciju pacijenta sa visokim i niskim rizikom, sa najvećom mogućom preciznošću [16]. Iako je bilo prihvaćeno da kompjuterske metode, kao ANN, bolje predviđaju klinički ishod, Kattan [17] demonstrirao je da tradicionalne statističke metode (*Cox regression*) kroz nomograme, obezbeđuju iste, ako ne i bolje pretpostavke za ishod bolesti (**Tabela 3**).

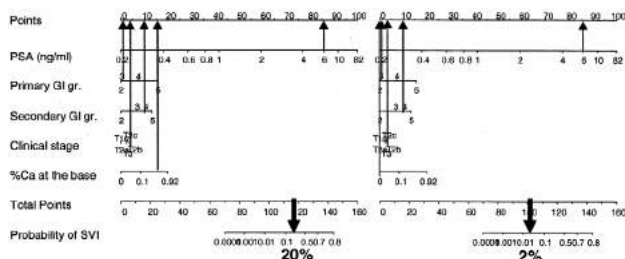
Tabela 3. Nomogrami i ANN za patohistološki stadijum: input i tačnost**Table 3.** Nomograms and ANN for pathologic stage: input and accuracy

Patološki stadijum/Patological stage	Input varijable Input of variables	Tačnost % Accuracy %
Nomogrami/Nomograms		
Partin et al.	Biopsy G score, klinički stadijum, PSA Biopsy G score, clinical stage, PSA	74,4
Ohori et al.	PSA, klinički T-stadijum, Biopsy G score, % pozitivnih biopata, % kancera u biptatima/PSA, clinical T stage, Biopsy G score, % positive biopats % of cancer in biopats	80,6
Kattan et al.	PSA, klinički T-stadijum, primarna biopsija G-gradusa, sekundarna biopsija G-gradusa, volumen prostate, mm kancera, mm biopsije/PSA, clinical T stage, primary biopsy of G grade, secondary biopsy of G grade, prostate volume, mm cancer, mm biopsy	79
Koh et al.	PSA, primarni G-gradus, sekundarni G-gradus, klinički T-stadijum, % kancera na bazi/PSA, primary G grade, secondary G grade, clinical T stage, % of cancer at the basis	88,3
Cagiannos et al.	PSA, klinički T stadijum, biopsy G score PSA, clinical T stage, biopsy G score	76
Gancarczyk et al.	PSA, biopsy G score, % pozitivnih biopsija na karcinom/PSA, biopsy G score, % of biopsies positive to carcinoma	not available
Graefen et al.	PSA, biopsija sa visokim gradusom kancera, biopsije pozitivne na kancer/PSA, biopsy with high cancer grade, biopsies positive to cancer	82,1
ANNs		
Batuello et al.	Klinički T-stadijum, G score, PSA Clinical T stage, G score, PSA	77-81
Zlotta et al.	Starost, rasa, PSA, PSA velocity, totalni volumen prostate, volumen prelazne zone, denzitet PSA PSA denzitet prelazne zone, biopsy G score Age, race, PSA, PSA velocity, total prostate volume, transient zone volume, PSA density PSA density of the transient zone, biopsy G score	pT2-91 pT3-69 pT4-82

Kod pacijenata u T3 stadijumu CaP, najinteresantiji nomogrami su oni koji mogu da predvide ekstrasapsularnu propagaciju – Gilliland i saradnici [19], invaziju semenih kesica – Bostwick i saradnici [20], Pisansky i saradnici [21], Koh i saradnici [22] i pozitivne margine – Ackerman i saradnici [23], Rabbani i saradnici [24] (**Tabela 4**).

Tabela 4. Primer upotrebe nomograma – Koh, Kattan, Scardino i saradnici, za invaziju semenih kesica [22]

Table 4. Example of nomograms – Koh, Kattan, Scardino et al., for invasion of seminal vesicles [22]



Trenutno, dva glavna klinička stava koja se koriste su: verovatnoća lokalizovane bolesti posle radikalne prostatektomije i biohemijski neuspeh posle prostatektomije, radijacije i brahiterapije [16].

Lečenje lokalno uznapredovalog karcinoma prostate

Ciljevi tretmana lokalizovanog CaP u T3 stadijumu su: izlečiti bolest, produžiti preživljavanje, preživljavanje bez metastaza i poboljšati kvalitet života. Ovog trenutka, tretman T3 stadijuma predstavlja kontroverzu. Opcije za tretman T3 CaP su: radikalna prostatektomija, spoljašnja zračna terapija i intersticijalna implantacija radioizotopa i hormonska terapija androgenom blokadom [25].

Hirurško lečenje – radikalna prostatektomija

U prošlosti, T3 stadijum CaP je smatran uznapredovalom bolešću za koju je lokalni tretman bio beskoristan, te je stoga često bio upotrebljivan hormonski tretman.

Kada su rezultati radikalne prostatektomije (RP) za klinički lokalno ograničene tumore ali često proširene van kapsule (što je patohistološki nalaz potvrdio) postali dostupni, ograničeni broj autora je izneo svoja iskustva sa RP za ovaj stadijum [9–14]. Hirurški tretman pacijenata sa kliničkim T3 stadijumom ima mnogo slabije rezultate u poređenju sa rezultatima kod pacijenata u T2 stadijumu, uglavnom zbog nekompletne ekscizije tumora i takođe zbog više stope morbiditeta i stalnog visokog rizika od pojave lokalnih recidiva [26].

U odsustvu podataka iz više različitih kliničkih ispitivanja koji bi poredili moguće opcije za definitivnu terapiju ovih pacijenata, samo pojedinačni ili multicentrični izveštaji mogu biti korišćeni da bi definisali ulogu RP u ovom stadijumu. Većina studija je pokazala da je oko 15% svih kliničkih T3 tumora bilo *overstaged* (cT3, pT2), dok je samo 8% bilo *understaged* (cT3, pT4). Većina pacijenata sa pT3b karcinomom pokazala je ranu progresiju bolesti [11].

Za klinički T3 stadijum, sveukupna stopa preživljavanja kod *PSA-free* pacijenata je 20% posle pet godina. Gleason score ima jasan uticaj na progresiju [27], ali ne postoji uvek pouzdana korelacija između Gleason skora biopтата i definitivnog nalaza patohistološkog

preparata. S druge strane, invazija semenih kesica, invazija limfnih čvorova, pozitivne hirurške margine i visok nivo PSA nezavisni su prognostički faktori za *PSA-free* preživljavanje.

Neki autori su koristili nivo PSA u serumu od 25ng/ml kao graničnu vrednost za određivanje ishoda [28]. Drugi su prikazali da RP za klinički T3 stadijum uz nivo PSA ispod 10 ng/ml može postići petogodišnju *PSA-free* stopu preživljavanja koja prevazilazi 60% [12].

Prema tome, operativno lečenje treba biti razmatrano kao terapijska opcija za neke pacijente sa kliničkim T3 stadijumom CaP. Ostaje problem u odabiru onih pacijenata koji pre operacije nemaju zahvaćene limfne čvorove i invaziju semenih kesica. Tu svoje mesto nalaze različiti nomogrami i sofisticirane imidžing metode za prepoznavanje tih pacijenata. Takođe, RP za pacijente u T3 stadijumu zahteva dovoljno iskustvo da bi se održala prihvatljiva stopa morbiditeta i postigli bolji rezultati.

Hirurška tehnika za RP u ovom stadijumu podrazumeva ekstenzivnu disekciju limfnih čvorova, apikalnu disekciju, resekciju neurovaskularnog spleta, barem na tumorom zahvaćenoj strani, kompletnu resekciju semenih kesica i ponekad resekciju vrata mokraćne bešike [29].

Neoadjuvantna hormonska terapija

Kako je karcinom prostate androgeno zavisni tumor, neoadjuvantna hormonska terapija (NHT) koja bi bila data pre definitivne lokalne kurativne terapije (operacija ili zračenje) predstavlja obećavajući koncept u lečenju ovih bolesnika. U nekoliko dosad objavljenih studija, NHT je indukovala opadanje volumena prostate i smanjila nivo PSA u serumu [30, 31]. Međutim, ove studije nisu bile randomizovane. Pet prospektivnih, randomizovanih studija su pokazale opadanje stope pozitivnih hirurških margina, sa upotrebom kratkoročnih (6 nedelja – 4 meseca) protokola NHT. U daljem proučavanju, u periodu 3–5 godina, u ovim studijama ustanovljeno je da nema razlike u *PSA-free* intervalu [32–35]). Pošto nijedna od ovih studija nije proučavala ukupno preživljavanje, uticaj NHT na ukupno preživljavanje ostaje nejasan.

Uzimajući u obzir hiruršku tehniku, primećeno je da je hirurška procedura komplikovanija kod pacijenata koji su prethodno tretirani, ali trajanje operacije, gubitak krvi i broj transfuzija bili su slični kod NHT tretiranih pacijenata kao i kod kontrolne grupe [36].

Sa ovim rezultatima, NHT ne može biti preporučena za rutinsku kliničku upotrebu koja prethodi RP. Takođe, optimistični rezultati *Southwest Oncology Group* (SWOG) studije od 4 meseca NHT pre RP za ekstenzivan T3 (čak T4) stadijum morali bi biti potvrđeni randomizovanoj kontrolnoj studiji [37].

Postoperativna iradijaciona terapija

Trebalo bi uzeti u razmatranje postoperativnu iradijacionu terapiju za pacijente koji imaju kapsularnu pe-

netraciju ili invaziju semenih kesica u vreme prostatektomije ili merljiv nivo PSA više od tri nedelje posle operacije. Međutim, pošto je vreme praćenja dostupnih studija još uvek relativno kratko, ostala je da se utvrdi vrednost postoperativne iradijacije u smanjenju pojave lokalnih recidiva [38].

Ekstrakapsularna invazija (pT3) praćena je rizikom za lokalni recidiv, koji može biti i do 30%. Samo jedna studija je procenila ulogu odmah postoperativno primenjene radioterapije; studija Evropske organizacije za istraživanje i lečenje karcinoma (*EORTC study 22911*) je upoređivala radioterapiju (60Gy) primenjenu odmah postoperativno sa odgođenom radioterapijom posle pojave recidiva (70 Gy) kod pacijenata klasifikovanih sa pT3 pN0 stadijumom posle radikalne retropubične prostatektomije. Radioterapija koja je primenjena odmah postoperativno dobro se podnosila, bez značajne razlike u odnosu na inkontineneciju i/ili stenozu anastomoze [39]. Ova studija je pokazala da neposredna postoperativna radioterapija znatno povećava petogodišnje preživljavanje: 72,2 naspram 51,8, $p < 0,0001$ [40].

Prema tome, za pT3 pN0 bolesnike sa visokim rizikom za lokalni recidiv posle RP, zbog probijanja kapsule, pozitivnih margina, i/ili invazije semenih kesica, sa PSA $> 0,1$ ng/mL jedan mesec nakon operacije, preporučuje se terapija:

Neposredna radioterapija po oporavku urinarne funkcije;

Klinički i biološki monitoring praćen radioterapijom, kada PSA pređe 0,5 ng/ml, 1,0 ng/ml je izgleda prelomna tačka, iznad koje je mogućnost lokalne kontrole znatno smanjena [41].

Definitivna radioterapija

Definitivna radioterapija u lečenju lokalno uznapredovalog karcinoma prostate može biti najbolji izbor za lečenje ako se uzme u obzir TNM klasifikacija, *Gleason score*, početni PSA, starost bolesnika, ostala oboljenja, očekivano trajanje života i kvalitet života, primenjena kroz multidisciplinarni pristup.

Interes za ovaj terapijski pristup u Evropi raste posle 1990. i s uvođenjem trodimenzionalne radioterapije i radioterapije sa mogućnošću moduliranja jačine, te transperinealne brahioterapije. 3D-CRT je visokoprecizna tehnika, koja poboljšava lokalnu kontrolu kroz povećavane doze bez povećavanja rizika za morbiditet zbog postojanja bezbedne margine koja je dodata u sistem planiranja. IMRT je moguća sa linearnim akceleratorima opremljenim višekrilnim kolimatorima i posebnim softverom. Transperinealna radioterapija koristi igle koje se plasiraju u prostatično tkivo i sadrže postojeće implante joda 125, paladijuma 103 ili nepostojani iridijum 192.

Rezultati radioterapije koja je primenjena sama u lečenju uznapredovalog karcinoma prostate su retki i obično se ovaj vid lečenja kombinuje sa androgenom deprivacijom koja ima cilj da:

Redukuje rizik za udaljene metastaze potencijalno sterilizujući mikrometastaze koje već postoje u momentu dijagnoze;

Smanjuje rizik nesterilizacije i/ili lokalnog recidiva kao izvora sekundarnih metastaza preko efekata radiacijom izazvane apoptoze [42].

Tabela 5. Mogućnosti lečenja karcinoma prostate u T3 stadijumu (EAU Guidelines, 2005., p. 70)

Table 5. Possibilities of prostatic cancer treatment in stage T3 (EAU Guidelines, 2005., p. 70)

WW	Opcija kod asptomatskih pacijenata sa T3, dobro i umereno diferenciranim tumorom, čiji je očekivano trajanje života < 10 godina (preporuka C)/ <i>Option in asymptomatic patients with T3, well and moderately differentiated tumor, whose remaining life expectancy is < 10 years (recommendation C)</i>
RP	Kod pacijenata sa T3a, očekivano trajanje života > 10 godina (preporuka C)/ <i>In patients with T3a, remaining life expectancy > 10 years (recommendation C)</i>
RT	Kod pacijenata sa T3 i očekivanim trajanjem života $> 5-10$ godina, eskalacije doza > 60 Gy, ukoliko nije moguće, onda, kombinovana radio i hormonska terapija (preporuka A)/ <i>In patients with T3 and remaining life expectancy $> 5-10$ years, dose escalation > 60 Gy if possible, otherwise combined radio and hormonal therapy (recommendation A)</i>
HT	Simptomatski pacijenti, ekstenzivnim T3, i PSA > 25 ng/ml, nepodesni pacijenti, bolje nego WW (preporuka A)/ <i>Symptomatic patients with extensive T3 and PSA > 25 ng/ml, ineligible patients, better than WW (recommendation A)</i>
COMB	RT + HT daje bolje rezultate nego RT (preporuka A), NHT + RT: bez dokazanog benefita (preporuka B)/ <i>RT+HT gives better results than RT (recommendation A), NHT+RT: without a documented benefit (recommendation B)</i>

Legenda: WW – striktno praćenje; RP – radikalna prostatektomija; RT – radioterapija; HT – hormonska terapija; COMB – kombinovana terapija

Legend: WW – watchfull waiting; RP – radical prostatectomy; RT – radiotherapy; HT – hormonal therapy; COMB – combined therapy

Radioterapija + neoadjuvantna hormonska terapija

The Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) study 86-10 uključila je 471 bolesnika sa T2-4 N0-X M0 stadijumom bolesti. ADT (androgen deprivaciona terapija), koja se sastojala od oralnog euleksina, 250 mg, 3 puta dnevno i goserelin acetata (Zoladexa) 3,6 mg svake četvrte nedelje. Urađena je pelvična iradijacija sa 45 Gy i iradijacija prostate sa 20–25 Gy. Oko 8. godine, ADT je povezana sa poboljšanjem lokalne kontrole (42% nasuprot 30%, $p=0,016$), period odsustva bolesti (33% nasuprot 21%, $p=0,004$) i period biohemijskog odsustva bolesti (PSA $< 1,5$ ng/mL, 24% nasuprot 10%, $p=0,0001$). Kod bolesnika sa *Gleason score* 2–6, došlo je do znatnog poboljšavanja u preživljavanju (70% nasuprot 52%, $p=0,015$) [43].

Radioterapija + prateća i adjuvantna hormonska terapija

Studija koju je izvela Evropska organizacija za istraživanje i lečenje karcinoma (*EORTC study 22863*) obuhvatila je 471 bolesnika sa T1-2 (stadijum 3 WHO)

N0-X ili T3-4 N0 M0. Kod 82% bolesnika dijagnostikovano je T3 stadijum karinoma. Bolesnici su randomizovani da prime ili pelvičnu (50Gy)/prostatičnu (20Gy) radijaciju ili identičnu radijaciju u kombinaciji sa goserilin acetatom 3,6 mg, aplikovanog svake četvrte nedelje, u trajanju od 3 godine, počevši od prvog dana radioterapije, sa ciproteron acetatom 50 mg, 3 puta dnevno, u trajanju od jednog meseca, počevši jednu nedelju pre početka radioterapije. Sa medijanom perioda praćenja od 66 meseci, Kaplan-Meier procenjuju da je ukupno petogodišnje preživljavanje bilo 78% u okviru grupe sa adjuvantnom terapijom i 62% u grupi lečenom samo radijacijom ($p=0,0002$) i, takođe, petogodišnje odsustvo bolesti (74% nasuprot 40%, $p=0,001$) i lokalna kontrola (98% nasuprot 84%, $p<0,001$) u korist grupe lečene i adjuvantnom terapijom [44].

Radioterapija + adjuvantna hormonska terapija

RTOG study 85-31 je uključila 977 bolesnika sa T3 N0 ili bilo koji T N1 M0 stadijumom bolesti koji su primili prostatičnu (20-25 Gy) ili pelvičnu (45 Gy) iradijaciju, a potom randomizovani da prime odmah adjuvantnu terapiju sa goserelin acetatom 3,6 mg svake četiri nedelje, u zadnjoj nedelji iradijacije i kontinuirano do relapsa ili neograničeno (Grupa 1) ili praćenje sa administracijom goserelina u vreme relapsa (Grupa 2). Sa medijanom praćenja od 7,3 godine, statistička značajnost je postignuta za petogodišnje i desetogodišnje preživljavanje u korist grupe sa adjuvantnom terapijom 76% nasuprot 71% i 53% nasuprot 38% [45].

Hormonska terapija

Za bolesnike koji nisu kandidati ili nisu voljni da se podvrgnu radikalnoj prostektomiji ili radioterapiji, hormonska terapija je izbor lečenja. Strategije androgene supresije glavni su vid lečenja uznapredovalog karcinoma prostate, ali poslednjih godina postoji sve veća težnja ka hormonskom tretmanu mladih pacijenata sa ranim stadijumom bolesti (bez metastaza), bilo kao primarna terapija sa jednim lekome ili kao deo multimodalnog pristupa [47]. Sa korišćenjem ove opcije u lečenju medijana preživljavanja je često prijavljena da prelazi 10 godina [48].

Mada su prvi rezultati randomizovanih studija sa neposrednim hormonskim tretmanom (hirurška orhiektomija ili medikamentozna analogom lutenizirajućeg rilizing hormona – LHRH) nasuprot odgođenom tretmanu (*watchful waiting* sa hormonskim tretmanom u slučaju progresije) kod muškaraca sa lokalno uznapredovalim karcinomom prostate pokazali bolje preživljavanje i prostataspecifično preživljavanje kod neposrednog tretmana, skorašnje studije nisu dokazale ovu činjenicu. *Cochrane Library* je objavila delove četiri kvalitetne randomizovane kliničke studije (*VACURG I and II; MRC trial; and the Easter Cooperative Oncology Group (ECOG) 7887 study*) koje su upo-

ređivale ranu u odnosu na odgođenu hormonsku terapiju. Prema metaanalizi, rana androgena supresija znatano smanjuje progresiju bolesti i komplikacije u vezi sa samom progresijom, ali ne poboljšava kancerspecifično preživljavanje i obezbeđuje relativno malu korist u ukupnom preživljavanju sa smanjenjem apsolutnog rizika od 5,5%, koji se prikazuje tek nakon 10 godina [49].

Uticaj na kvalitet života za vreme hormonske terapije je nejasan. Prospektivna nerandomizirana studija praćenja, koja je uključila 144 bolesnika sa lokalno uznapredovalim tumorom ili PSA porastom nakon definitivnog lokalnog tretmana, pokazala je da bolesnici koji su primili neposrednu ADT (orhiektomiju, LHRH agonist ili CAB-kompletna androgena blokada) imaju lošiji kvalitet života (povećan zamor, emocionalni distres i smanjenje psihičkih funkcija) u poređenju sa grupom bolesnika sa odgođenim tretmanom [50].

Praćenje bolesnika kao opcija u tretmanu

Kod mladih bolesnika sa lokalno uznapredovalom bolešću odgođeni tretman ili *watchful waiting* se može koristiti kao strategija u lečenju. Bolesnici se pažljivo prate sve dok se ne pojave znaci tumorske aktivnosti (na primer, povećanje PSA, pogoršanje patohistološkog nalaza u ponovljenoj biopsiji) i tada se ponudi potencijalno kurativno lečenje. Nema randomizovanih studija koje upoređuju agresivnije metode lečenja, ali većina bolesnika sa progresijom bolesti u okviru odgođenog tretmana bivaju kandidati za hormonsku terapiju, bez prednosti za neposrednu orhiektomiju [51]. Međutim, kada se rani i odgođeni tretmani porede u velikim randomizovanim studijama koje je izveo *Medical Research Council (MRC)*, povećavanje perioda preživljavanja ide u korist neposredne hormonske terapije [49]. U **Tabeli 5** dat je pregled preporuka Evropske urološke asocijacije za lečenje lokalno uznapredovalog karcinoma prostate [52].

Zaključak

Umesto zaključka, može se navesti da tretman lokalno uznapredovalog karcinoma prostate može biti unapređen: poboljšanjem dijagnostičkih modaliteta u upotrebi, kao i češćom upotrebom savremenijih (tridimenzionalni dopler ultrazvuk, spektroskopska magnetna rezonancija); proširenjem šema biopsije, primenom novih molekularnih markera i analizom genetskih mutacija da bi se popravila procena rizika svakog obolelog ponaosob; poboljšanjem sistemske terapije za grupu pacijenata sa visokim rizikom – ranom upotrebom hemioterapije za koje već postoje studije u toku: mitoxasntro-ne (*Southwest Oncology Study 9921*); docetaxel (*Southwest Oncology Study 9916*) i internacionalna studija koja se trenutno sprovodi (treća faza), kojom se testira efikasnost hormonske ablacije sa adjuvantnim docetaxelom ili bez njega nakon operacije ili u vreme progresije prostate specifičnog antigena.

Literatura

1. Marušić G, Stojić S, Stojkov J. Savremeni pristup konzervativnom lečenju benigne hiperplazije prostate. *Med Pregl* 1997; 50(11-12):535-8.
2. Enlund A, Pedersen K, Boeryd B, Varenhorst E. Transrectal ultrasonography compared to histopathological assessment for local staging of prostate cancer. *Acta Radiol* 1990;31:597-600.
3. Rorvik J, Halvorsen JO, Servoll E, Haukaas S. Transrectal ultrasonography to assess local extent of prostatic cancer before radical prostatectomy. *Br J Urol* 1994;73:65-9.
4. Smith JA Jr, Scardino PT, Resnick MI, Hernandez Ad, Rose SC, Egger MJ. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of the prostate: results of a prospective multi-institutional trial. *J Urol* 1997;157:902-6.
5. Saloken JC, Gray RR, Donnelly BJ, Owen R, White LJ, Ali-Ridha N, et al. Extraprostatic biopsy improves the staging of localized prostate cancer. *Can Assoc Radiol J* 2000;51:114-20.
6. Vallancien G, Bochereau G, Wetzel O, Bretheau D, Prapotnich D, Bougaran J. Influence of preoperative positive seminal vesicle biopsy on the staging of prostatic cancer. *J Urol* 1994; 152(4):1168-9.
7. May F, Treumann T, Dettmar P, Hartnung R, Breul J. Limited value of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography in staging of clinically localized prostate cancer. *Br J Urol Int* 2001;87:66-9.
8. Heenan SD. Magnetic resonance imaging in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004;7:282-8.
9. Morgan WR, Bergstralh EJ, Zincke H. Long-term evaluation of radical prostatectomy as treatment in clinical stage C (T3) prostate cancer. *J Urol* 1993;4(2):113-20.
10. Van den Ouden D, Davidson PJ, Hop W, Schroder FH. Radical prostatectomy as a monotherapy for locally advanced (T3) prostate cancer. *Urology* 1994;151(3):646-52.
11. Lerner SE, Blute ML, Zincke H. Extended experience with radical prostatectomy for clinical stage T3 prostate cancer: outcome and contemporary morbidity. *J Urol* 1995;154(4):1447-52.
12. Van Poppel H, Goethuys H, Callewaert P, Vanuytsel L, Van de Voorde W, Baert L. Radical prostatectomy can provide a cure for well-selected clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol* 2000;38:372-9.
13. Martinez de la Riva SI, Lopez-Tomasety JB, Dominiguez RM, Cruz EA, Blanco PS. Radical prostatectomy as monotherapy for locally advanced prostate cancer (T3a): 12 years follow-up. *Arch Esp Urol* 2004;57(6):679-92.
14. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *Br J Urol Int* 2005;95(6):751-6.
15. Hittelman AB, Purohit RS, Kane CJ. Update of staging and risk assessment for prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2004; 14:163-70.
16. Kattan MW. Nomograms are superior to staging and risk grouping systems for identifying high-risk patients: preoperative application in prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2003;13:111-6.
17. Kattan MW. Comparison of Cox regression with other methods for determining prediction models and nomograms. *J Urol* 2003;170(Suppl 6):9-10.
18. Remzi M, Waldert M, Đavan B. Preoperative nomograms and Artificial Neural Networks (ANNs) for identification of surgical candidates. *EAU Update Series* 2003;3:63-71.
19. Gilliland FD, Hoffman RM, Hamilton A, et al. Predicting extracapsular extension of prostate cancer in men treated with radical prostatectomy: results from population based prostate cancer outcomes study. *J Urol* 1999;162:1341A.
20. Bostwich DG, Qian J, Bergstralh E, et al. Prediction of capsular perforation and seminal vesicle invasion in prostate cancer. *J Urol* 1996;155:1361A.
21. Pisansky TM, Blute ML, Suman VJ, et al. Correlation of pretherapy prostate cancer characteristics with seminal vesicle invasion in radical prostatectomy specimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:585A.
22. Koh H, Kattan MW, Scardino PT, et al. A nomogram to predict seminal vesicle invasion by the extent and location of cancer in systemic biopsy results. *J Urol* 2003;170:1203-8.
23. Ackerman DA, Barry JM, Wicklund RA, et al. Analysis of risk factors associated with prostate cancer extension to the surgical margined and pelvic node metastases at radical prostatectomy. *J Urol* 1993;150:1845A.
24. Rabbani F, Bastar A, Fair WR. Site specific predictors of positive margins at radical prostatectomy: an argument for risk based modification of technique. *J Urol* 1998;160:1727A.
25. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomized phase III trial. *Lancet* 2008;373(9660):301-8.
26. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, van der Kwast TH, Matveev V, Mason MD, et al. Guidelines on prostate cancer. Arnhem, NL: European Association of Urology; 2009. p. 31.
27. Otori M, Goad JR, Wheeler TM, Eastham JA, Thompson TC, Scardino PT. Can radical prostatectomy alter the progression of poorly differentiated prostate cancer. *J Urol* 1994;152: 1843-9.
28. Van den Ouden D, Hop W, Schroder FH. Progression in and survival of patients with locally advanced prostate cancer (T3) treated with radical prostatectomy as monotherapy. *J Urol* 1998;160:1392-7.
29. Hsu CY, Joniau S, Van Poppel H. Radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer: technical aspects of radical prostatectomy. *EAU Update Series* 2005;3:90-7.
30. Fair WR, Aprikian A, Sogani P, Reuter V, Withmore WF Jr. The role of neoadjuvant hormonal manipulation in localized prostatic cancer. *Cancer* 1993;71(3 Suppl):1031S-1038S.
31. Oesterling JE, Andrews PE, Suman VJ, Zincke H, Myers RP. Preoperative androgen deprivation therapy: artificial lowering of serum prostate specific antigen without downstaging the tumor. *J Urol* 1993;149:779-82.
32. Aus G, Abrahamsson PA, Ahlgren G, Hugosson J, Lundberg S, Schain M, et al. Three-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy; a 7 year follow-up of randomized controlled trial. *Br J Urol Int* 2002;90:561-6.
33. Soloway MS, Pareek K, Sharifi R, Wajzman Z, McLeod D, Wood Dr Jr, Puras-Baez A. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxm0 prostate cancer: 5-year results. *J Urol* 2002;167:112-6.
34. Schulmann CC, Debruyne FM, Forster G, Selvaggi FP, Zlotta AR, Witjes WP. 4-year follow-up results of a European prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-T3NOM0 prostate cancer. *Eur Urol* 2000;38:706-13.

35. Van Poppel H, Goethuys D, De Ridder D, Vereyen P, Ackaert K, Webrouck P, et al. Neoadjuvant therapy before radical prostatectomy: impact on progression free survival. *Urol Oncol* 2001;1:301-7.
36. Van Poppel H, Amey F, Oyen R, Van de Voorde W, Baret L. Neo-adjuvant hormone therapy does not facilitate radical prostatectomy. *Acta Urol Belg* 1992;60:73-82.
37. Powell IJ, Tangen CM, Miller GJ, Lowe BA, Haas G, Carroll PR, et al. Neoadjuvant therapy before radical prostatectomy for clinical T3/T4 carcinoma of the prostate: 5-year follow-up, Phase II SWOG study 9109. *J Urol* 2002;168:2016-9.
38. Stone NN, Stock RG, Unger P. Intermediate term biochemical-free progression and local control following 125iodine brachytherapy for prostate cancer. *J Urol* 2005;173(3):803-7.
39. Van Cangh PJ, Richard F, Lorge F, Castille Y, Moxhon A, Opsomer R, et al. Adjuvant therapy does not cause urinary incontinence after radical prostatectomy: results of a prospective randomized study. *J Urol* 1998;159:164-6.
40. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, van der Kwast TH, Matveev V, Mason MD, et al. Guidelines on prostate cancer. Arnhem, NL: European Association of Urology; 2009. p. 44.
41. Bolla M, Van Poppel H, Van Cangh P et al. Does postoperative radiotherapy after radical prostatectomy improve progression free-survival in pT3N0 prostate cancer. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2004;22(Suppl 14):A4504.
42. Joon DL, Hasegawa M, Sikes C, Khoo VS, Terry NHA, Zagars GK, et al. Supraadditive apoptotic response of R3327-G rat prostate tumors to androgen ablation and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:1071-7.
43. Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P, et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1243-52.
44. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (en EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet* 2002;360:103-8.
45. Pilepich MV, Winter K, Lawton C, et al. Phase III trial of androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy: long term results of RTOG study 85-31. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:381.
46. McLeod DG. Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology* 2003;61(Suppl 2A):3S-7S.
47. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2000;355:1491-8.
48. Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;1:CD003506.
49. Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostate cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997;79:235-46.
50. Moynour CM, Savage MJ, Troxel A, Lovato LC, Eisenberger M, et al. Quality of life in advanced prostate cancer: results of a randomized therapeutic trial. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1537-44.
51. Rana A, Chisholm GD, Khan M, Rashwan HM, Elton RA. Conservative management with symptomatic treatment and delayed hormonal manipulation is justified in men with locally advanced carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1994;57:724-8.
52. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, van der Kwast TH, Matveev V, Mason MD, et al. Guidelines on prostate cancer. Arnhem, NL: European Association of Urology; 2009. p. 76.

Summary

Introduction

A locally advanced prostate cancer is defined as a malignant process spreading beyond the prostate capsule or in seminal vesicles but without distant metastasis or regional lymph nodes invasion.

Clinical classification, prediction and treatment of prostate cancer

An exact staging of clinical T3 stadium is usually difficult because of the frequent over and under staging. The risk prognostic stratification is performed through nomograms and ANN (artificial neural networks). The options for treatment are: radical prostatectomy, external radiotherapy and interstitial implantation of radioisotopes, hormonal therapy by androgen blockade. Radical prostatectomy is considered in patients with T3 stage but extensive dissection of lymph nodes, dissection of neurovascular bundle (on

tumor side), total removal of seminal vesicle and sometimes resection of bladder neck are obligatory. Postoperative radiotherapy is performed in patients with invasion of seminal vesicles and capsular penetration or with prostate specific antigen value over 0.1 ng/ml, one month after the surgical treatment. Definitive radiotherapy could be used as the best treatment option considering clinical stage, Gleason score, age, starting prostate specific antigen (PSA) value, concomitant diseases, life expectancy, quality of life, through multidisciplinary approach (combined with androgen deprivation). Hormonal therapy is intended for patients who are not eligible for surgical treatment or radiotherapy.

Conclusion

Management of locally advanced prostate cancer is still controversial and studies for better diagnosis and new treatment modalities are ongoing.

Key words: Prostatic Neoplasms; Prostatectomy; Radiotherapy; Androgen Antagonists; Prostate-Specific Antigen; Quality of Life

Rad je primljen 29. V 2009.

Prihvaćen za štampu 4. VII 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:9-10:689-695.

Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad

Pregledni članak

Review article

UDK 616.853-053.2:615.37.06

DOI: 10.2298/MPNS1010696K

RIZIK VAKCINACIJE KOD DECE OBOLELE OD EPILEPSIJE

RISK OF VACCINATION IN CHILDREN WITH EPILEPSY

Marija KNEŽEVIĆ-POGANČEV

Sažetak – Ne sme se zaboraviti da u osnovi benigne infektivne dečje bolesti mogu i da ubiju, a da je vakcinacija intervencija javnog zdravlja koja spasava milione života u svetu. Roditelji ali i lekari imaju strah od mogućnosti da vakcinacija izazove konvulzije, epilepsiju ili encefalopatiju. Velike studije daju konfliktne rezultate, ali sve zajedno zaključuju da je rizik od postvakcinalne epilepsije i/ili encefalopatije, ukoliko uopšte postoji, ekstremno nizak. Neophodno je poznavati sve rizike i koristi imunizacije za svako dete ponaosob. Za svako dete se mora komparirati rizik pojave infektivne bolesti, rizik pojave komplikacija tokom infektivne bolesti i njenih sekvela, sa protektivnim efektom vakcinacije i potencijalnim rizikom neželjenih reakcija vakcinacije. Za većinu dece obolele od epilepsije prednost je na strani vakcinacije.

Ključne reči: Epilepsija; Epileptični napadi; Vakcinacija + neželjeni efekti; Dete; Imunizacija

Uvod

Godinama se smatralo da je centralni nervni sistem (CNS) izolovan od imunog sistema. Danas znamo da CNS pokazuje inflamatorni odgovor na traumu, infekciju ili specifičnu bolest [1].

Još uvek ne znamo reakciju CNS na imunizaciju. Ne znamo koliko su česti febrilni napadi nakon vakcinacije, koje subgrupe dece su pod višim rizikom; kakva je prognoza dece sa febrilnim napadima nakon vakcinacije; može li sama vakcina direktno da izazove epileptičku encefalopatiju sa napadima koji će dovesti do oštećenja moždane funkcije i kasnije pojave epilepsije.

Komplikacije vakcinacijom prevenibilnih bolesti

Morbili, mumps i rubela mogu imati vrlo ozbiljne komplikacije, teška oštećenja dovesti i do smrti. Morbili (male boginje) rezultiraju komplikacijama u 10–30% (pneumonija, miokarditis, konvulzije, encefalitis, trajna moždana oštećenja i smrt). Jedna od 1.000 osoba inficiranih virusom morbila razvija subakutni sklerozirajući panencefalitis (SSPE). To je progresivna, pretežno fatalna bolest CNS za koju se pretpostavlja da je posledica hronične infekcije virusom morbila. Klinički se ispoljava 7–10 godina posle infekcije virusom morbila i pretežno dovodi do smrtnog ishoda, unutar tri godine.

Mumps (zauške) komplikuju se u do 10% obolelih oštećenjem sluha, meningitisom i meningomijelitisom, orhiepιδidimitisom, pankreatitisom, pa i smrtnim ishodom.

Poseban problem je infekcija rubelom (malim boginjama) u trudnoći sa mogućnošću pojave kongenitalne rubele, koja se klinički ispoljava mikrocefalijom, psihomotornom retardacijom, srčanim manama i kongenitalnom kataraktom [2].

Komplikacije varicele (ovčjih boginja) nalaze se kod 5% obolelih, uključujući bakterijske infekcije (najčešće pneumoniju), pad trombocita, artritis, hepatitis i encefalitis (1 : 10.000) sa dominantnim poremećajem koordinacije. Češće su kod adolescenata i adulta, kao i kod imunokompromitovanih osoba. Mada se varicela javlja kod odraslih osoba samo u 5%, 35% smrtnih ishoda je u adultnom uzrastu. Značajan je rizik od pojave teške invazivne strep bolesti (streptokok grupe A), koja se opisuje i kao crvena izjedajuća bolest i zahteva ozbiljan antibiotski tretman i hirurško odstranjivanje inficiranog tkiva [3].

Razvoj vakcinacije

Ranih četrdesetih godina prošlog veka, samo je morbilo vakcina davana rutinski. Tokom iste decenije i posle Drugog svetskog rata, započeta je rutinska vakcinacija protiv difterije, pertusisa i tetanusa (DTP). Kombinovana morbili, mumps, rubela (MMR) vakcina koristi se od osamdesetih godina prošlog veka, a morbili, rubela, mumps, varicela vakcina (MMRV) licencirana je 2005. godine. Danas u zemljama Zapadne Evrope dete do uzrasta 12 godina dobija 30–35 doza vakcina radi sprečavanja 34 različite bolesti, te se velik broj roditelja pita da li imunološki sistem deteta može da se izbori sa ovolikom stimulacijom i odbija vakcinaciju. S napretkom u produkciji vakcina, broj antigena je znatno smanjen, te mada dobijaju više vakcina, deca dobijaju manje antigena tokom vakcinacije. Preporučene vakcine koriste samo vrlo mali deo imune memorije deteta. Imunološki sistem deteta mogao bi da podnese 10.000 vakcina svakodnevno i da i dalje razvija imunogenost [4–7] (**Tabela 1**).

Aplikacija tri pojedinačne vakcine nije bezbednija od aplikacije tritiple vakcine. Davanje pojedinačnih vakcina povećava rizik da dete dobije neku od vakcinom prevenibilnih bolesti zbog odgađanja vakcinacije. MMR vakcina, kao i druge polivalentne

Skraćenice

BCG	– vakcina protiv tuberkuloze
DTP	– vakcina protiv difterije, tetanusa i pertusisa
MMRV	– vakcina protiv morbila, parotitisa, rubele i varicele
MMR	– vakcina protiv morbila, parotitisa i rubele
DT	– vakcina protiv difterije i tetanusa
FK	– febrilne konvulzije
RR	– relativni rizik

vakcine, proizvedena je ne samo da bi povećala komfor vakcinacije već i da bi obezbedila dovoljno ranu i adekvatnu zaštitu. Kombinovane vakcine smanjuju verovatnoću za propuštanjem neke od narednih vakcinacija, smanjuju cenu vakcinacije i redukuju broj poseta lekaru. Vakcinacija pojedinim komponentama MMR vakcine savetuje se samo kada postoje medicinski razlozi da dete ne može da primi neku od komponenti vakcine. Rizik pojave bolesti kod odgađanja vakcinacije mali je ali realan.

Tabela 1. Kalendar obaveznih vakcinacija u Srbiji
Table 1. Prescribed vaccination in Serbia

Uzrast/Age	BCG	HB	DTP	OPV	MMR	Hib	DT	dT	TT
Na rođenju/On birth	v	1d							
1 mesec/1 month		2d							
2 meseca/2 months			1d	1d		1d			
3,5 meseca/3,5 months			2d	2d		2d			
5 meseci/5 months			3d	3d		3d			
6 meseci/6 months		3d							
12-15 meseci					v				
12-15 months									
17-24 meseci			R1	R1					
17-24 months									
7 godina/7 years				R2	R		R2		
12 godina/12 years		3 doze (0,1,6) 3 dose (0,1,6)							
14 godina/14 years				R3				R3	
30 godina/30 years									R4
40 godina/40 years									R5
50 godina/50 years									R6
60 godina/60 years									R7

Legenda: d – doza/dose, v – vakcinacija/vaccination; R – revakcinacija/revaccination, HB – vakcina protiv hepatitisa / anti-hepatitis vaccine, OPV – vakcina protiv poliomijelita (oralna)/oral poliomyelitis vaccine, dT – vakcina protiv difterije i tetanusa za adulte/vaccine against diphtheria and tetanus for adults, TT – vakcinacija protiv tetanusa/vaccination against tetanus

Efikasnost vakcinacije

Nema 100% efikasne, kao ni 100% sigurne vakcine. Kao i kod lekova, postoje rizici od pojave sporednih efekata vakcinacije. Standardi sigurnosti za primenu vakcina znatno su viši od standarda sigurnosti lekova. Razmatranja neželjenih efekata vakcinacije su neophodna, ali moraju biti vrlo precizno sprovedena uz diferenciranje njihove naučne zasnovanosti u odnosu na pojedinačne slučajeve koji ne počivaju na dokazanim činjenicama, već samo na ličnom iskustvu [8–10]. Dr G. Buchwald, kao pionir u kritikovanju vakcinacije, imao je podatke za više

od 1.000 osoba koje su imale neželjene efekte vakcinacije [10]. Realno postoji rizik neželjenih efekata vakcinacije, ali su ozbiljni neželjeni efekti retki (**Tabela 2**). Moguća je koincidencija sa različitim drugim neželjenim pojavama u vreme vakcinacije. Problem čini složenijim i činjenica da se većina vakcina deci aplikuje u razvojnem periodu, kada se i razni drugi problemi prepoznaju prvi put, te pojava novih i prethodno neprepoznatih simptoma i znakova ne mora biti kauzalno povezana sa vakcinacijom, već može biti razvojni fenomen.

Vakcinacija dece obolele od epilepsije

Kasahara i saradnici u grupi od 128 hendikepirane dece uzrasta od 3 do 15 godina, vakcinisane sa 8 vakcina: difterija, acelularni pertusis i tetanus (DTP), vakcina protiv tuberkuloze (BCG), polio, male boginje, rubela, mumps, varicela, nisu našli razlike između dece koja su imala i epilepsiju u odnosu na dece bez epilepsije [11].

Kod dece obolele od epilepsije tokom morbila, rubele i mumpsa rizik od pojave teških neuroloških komplikacija, kao što su konvulzije, konvulzivni status, poremećaji stanja svesti i encefalopatije, dokumentovan je u čak 63%, što je znatno više u odnosu na zastupljenost opisanih komplikacija vakcinacije (7,2%) [12]. Tanabe i saradnici su to potvrdili u studiji na 58 pacijenata uzrasta 2 do 25 godina, sa teškom miokloničkom epilepsijom, vakcinisanih BCG (71%), polio (I – 71%, II – 53%), DTP (I – 48%, II – 45%, III – 38%, IV – 24%), mumps (21%), varicela (19%), rubela (31%) i morbilo (55%) vakcinom [12].

Vestergaard i saradnici su pomoću populacione studije sprovedene u periodu od 1991. do 1998. godine obuhvatili svu decu rođenu u Danskoj (540.000 dece, u ukupnom trajanju praćenja do pet godina) od kojih je 440.000 (82%) dobilo MMR vakcinu [13]. Febrilne konvulzije (FK) imalo je 17.986 dece jednom u životu, a 973 u intervalu od dve nedelje nakon vakcinacije [13]. Rizik za prve FK viši je kod vakcinisane nego kod nevakcinisane dece (relativni rizik (RR) 1,1). Febrilne konvulzije se javljaju kod dece češće tokom prve dve nedelje nakon MMR vakcinacije (RR 2,8), ali ne i češće u petogodišnjem periodu praćenja [13]. Drugi potencijalno provocirajući faktori za pojavu FK (braća i sestre sa FK, pol, red rađanja, gestacija na rođenju, težina na rođenju, socioekonomski status i nivo edukacije majke) ne pokazuju bitne razlike za pojavu FK u postvakcionalnom periodu [13]. Tokom 14 dana MMR postvakcionalnog perioda, rizik za pojavu prvih FK je 1–2 na 1.000 doza vakcine i 19 na 1.000 za pojavu recidiva FK kod dece koja su prethodno imala FK [13]. Nema razlike u pojavi FK kod vakcinisane i nevakcinisane dece nakon 14 dana posle MMR vakcinacije. Deca sa FK nakon MMR vakcinacije imaju nešto viši rizik za pojavu recidiva FK (RR 1,19), ali bez povećanog rizika za pojavu epilepsije (RR 0,70), nego deca koja su prve FK imala nevezano za vakcinaciju [14,15].

Tabela 2. Poznata neželjena dejstva vakcina
Table 2. Vaccine Injury Table

Vakcina Vaccine	Neželjeni efekat Adverse Event	Vreme pojave neželje- nog efekta Time Interval
Tetanus <i>Tetanus toxoid containing vaccines</i>	Anafilaksa/ <i>Anaphylaxis</i>	0–4 h
	Brahijalni neuritis/ <i>Brachial neuritis</i>	
	Druge akutne ili hronične komplikacije <i>Other acute or chronic complications</i>	2–28 dana 2–28 days
Pertusis <i>Pertusis antigen con- taining vaccines</i>	Anafilaksa/ <i>Anaphylaxis</i>	0–4h
	Encefalopatija/ <i>Encephalopathy</i>	
	Druge akutne ili hronične komplikacije <i>Other acute or chronic complications</i>	0–72h
Rubella <i>Rubella virus containing vaccines</i>	Hronični artritis/ <i>Chronic arthritis</i>	7–42 dana
	Druge akutne ili hronične komplikacije <i>Other acute or chronic complications</i>	7–42 days
	Trombocitopenijska purpura <i>Thrombocytopenic purpura</i>	
Morbili <i>Measles virus-containing vaccines</i>	Vakcinalna-morbilo virusna infekcija kod imunodeficientnih pacijenata	7–30 dana 7–30 days
	<i>Vaccine-Strain Measles Viral Infection in an immunodeficient recipient</i>	0–6 meseci 0–6 months
	Druge akutne ili hronične komplikacije <i>Other acute or chronic complications</i>	
Morbili-Rubela-Paro- titis/ <i>Measles, mumps and rubella virus con- taining vaccines in any combination</i>	Anafilaksa/ <i>Anaphylaxis</i>	0–4h
	Encefalopatija/ <i>Encephalopathy</i>	
	Druge akutne ili hronične komplikacije <i>Other acute or chronic complications</i>	5–15 dana 5–15 days
Atenuisani polio OPV <i>Polio-live virus conta- ining vaccines</i>	Paralitički polio – kod imunokompetentnih primalaca – kod imunokompromitovanih primalaca – kod vakcinacijom izazvane transmisije u populaciji	0–30 dana 0–30 days
	<i>Paralytic polio</i>	
	- in a non-immunodeficient recipient - in an immunodeficient recipient - in a vaccine assoc. community case	0–6 meseci 0–6 months
Inaktivisani polio IPV <i>Polio inactivated virus containing vaccines</i>	Anafilaksa/ <i>Anaphylaxis</i>	0–4 h
	Druge akutne ili hronične komplikacije <i>Other acute or chronic complications</i>	
	Hepatitis B <i>Hepatitis B antigen containing vaccines</i>	
Varicela <i>Varicella Virus containing va- ccines</i>	Anafilaksa/ <i>Anaphylaxis</i>	0–4 h
	Encefalopatija/ <i>Encephalopathy</i>	5–15 dana
	Retke kožne promene slične variceloznim <i>Few chickenpox-like lesions elsewhere on their bodies</i>	5–15 days 1–3 nedelje 1–3 weeks
	Druge akutne ili hronične komplikacije <i>Other acute or chronic complications</i>	1–3 nedelje 1–3 weeks

Hipertermija, a samim tim i konvulzije, vidaju se najčešće nakon vakcine protiv malih boginja, bilo primenjene kao monovalentne M ili polivalentne MMR ili MMRV vakcine [16]. Relativni rizik za pojavu FK 5–12 dana nakon MMRV vakcine ispitan je na 14.263 dece. Dva i po puta je viši (5 na 10.000 vakcinacija). U istom uzorku dece razlika u pojavi FK nakon primene MMRV i MMR i zasebno varicela vakcine ne

nalazi se posmatranjem intervala 7–10 i 1–30 dana nakon vakcinacije [17]. Rizik od pojave FK niži je nakon druge doze MMRV vakcine, kao što je niži i kod dece opšte populacije uzrasta 4–6 godina u odnosu na decu uzrasta 12–15 meseci [18].

Paula Ray i saradnici su u retrospektivnoj studiji, organizovanoj u četiri zdravstvene službe, u periodu od 01.01.1981. do 31.12.1995, analizirali dokumentaciju za decu uzrasta do 6 godina hospitalizovanu zbog encefalitisa/encefalopatije ili drugih sličnih stanja. Na 452 slučaja nisu potvrdili verovatnoću povezanosti sa vakcinacijom 90 dana pre pojave encefalitisa/encefalopatije. U studiji na preko 2 miliona dece DTP i MMR vakcinacija nije pokazala bitan rizik za pojavu postvakcinalne encefalopatije [19].

Praćenjem pojave meningitisa nakon kampanjske pertusis vakcine u Brazilu nađen je porast incidencije pojave meningitisa sa 1 na 19.247 do 1 na 6.199 tokom tri postvakcinalne nedelje [20].

Simon Shorowon i Ana Berg, na osnovu analize podataka iz literature o povezanosti pertusis vakcinacije, encefalopatije i epilepsije, nalaze rizik pojave FK nakon vakcinacije protiv mumpsa 1 na 19.496 vakcinisanih, afebrilnih konvulzija 1 na 76.133 vakcinisanih i rizik encefalopatije 1–3 na milion vakcinisanih. Kod 11 od 14 ispitane dece koja su razvila encefalopatiju postvakcinalno dokazano je postojanje nasleđenog genskog defekt SCNIA gena, koji kodira voltažno zavisne natrijumske kanale [21]. Trogodišnjim praćenjem vakcinisane dece uzrasta 1 do 35 meseci koja su imala encefalitis ili/i tešku bolest sa febrilnošću i konvulzijama koja se mogla dovesti u vezu sa vakcinacijom zaključeno je da je rizični period za pojavu komplikacija vakcinacije 0–7 dana nakon vakcine protiv difterije i tetanusa (DT) i celularne pertusis vakcine, 6 do 11 dana nakon hemofilus influence tip b i meningokok c konjugovane vakcine i 15 do 35 dana nakon MMR vakcine [22]. Rizični period za pojavu febrilnosti i konvulzija koje traju preko 30 minuta najviši je u periodu od 6 do 11 dana nakon MMR vakcine [22].

DTP vakcinacija retko je udružena sa razvojem ozbiljnih akutnih neuroloških bolesti koje mogu ostaviti i trajne sekvele, a za koje se, nažalost, ni drugi uzroci ne mogu isključiti [23]. Najčešće se okrivljuje pertusis komponenta DTP vakcine, mada to u individualnim slučajevima nije potvrđeno. Odnos potencijalnog rizika pojave neželjenih reakcija vakcinacije i koristi pertusis imunizacije jasno idu u prilog koristi imunizacije i potvrđuje potrebu da se vakcinacija nastavi [23]. Miller i saradnici su pokušali da determinišu povezanost teških akutnih neuroloških bolesti udruženih sa vakcinacijom protiv pertusisa, decu opserviranu u nacionalnoj studiji encefalopatije u periodu 1976–1979. godine, kontrolisali u periodu 1986–1989 godine. Autori nisu našli razlike u pojavi jednog ili više adverzivnih ishoda kod dece koja su dobila DTP vakcinu u okviru 7 dana pre pojave inicijalne bolesti (encefalopatije) u

odnosu na decu koja nisu vakcinisana [24]. Kod febrilnog deteta sa konvulzijama nemoguće je sa sigurnošću isključiti virusni encefalitis, čak i uz kompletno uredan nalaz cerebrospinalne tečnosti (CSF). Miller i saradnici nisu našli povećanu incidenciju ozbiljnih neuroloških komplikacija nakon DTP i vakcine protiv hemofilusa influence (Hib) vakcinacije kada je vakcinacija sprovedena na uzrastu 2, 3 i 4 meseca [24]. Budući da je rizik za pojavu FK viši na uzrastu od deset meseci, savetuje se da se DTP vakcinacija kompletira do četvrtog meseca [25,26].

Goodman i saradnici negiraju korelaciju simptomičkih infantilnih spazama sa DTP i DT imunizacijom, dok kod idiopatskih opisuju raniju pojavu infantilnih spazama nakon DTP i DT vakcinacije [27].

Zaključak

Najčešće je nemoguće proceniti da li je vakcinacija ili nije razlog za problem koji može biti adverzivni efekat vakcinacije ili bolest za sebe. Još uvek ne znamo reakciju centralnog nervnog sistema na imunizaciju. Neophodno je fokusirati pažnju na neuroimunologiju, kao granu biomedicine i ispitivanje svih aspekata interakcija između imunog i nervnog sistema. Neophodno je poznavati sve rizike i koristiti imunizacije za svako dete ponaosob. Ne sme se zaboraviti da u osnovi benigne infektivne dečje bolesti mogu da ubiju dete i da je vakcinacija intervencija javnog zdravlja koja spasava milione života u svetu. Neophodno je doneti jasan program imunizacije za decu sa epilepsijom, kao i opštu populaciju, kako bismo ih zaštitili od infektivnih bolesti, ali i neželjenih reakcija vakcinacije.

Literatura

- Lucas SM, Rothwell NJ, Gibson RM. The role of inflammation in CNS injury and disease. *Br J Pharmacol.* 2006;147(Suppl 1):S232-40.
- Le Baron CW, et al. Evaluation of potentially common adverse events associated with the first and second doses of measles-mumps-rubella vaccine. *Pediatrics* 2006;118:1422-30.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Varicella-zoster infections. In: Pickering LK, ed. *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases.* 26 th ed. Elk Grove Village, IL: AAP; 2003. p. 672-86.
- Salmon D, Moulton K, Omer S, et al. Factors associated with refusal of childhood vaccines among parents of school-aged children: a case-control study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159:470-6.
- Hilton S, Petticrew M, Hunt K. Combined vaccines are like a sudden onslaught to the body's immune system: parental concerns about vaccine 'overload' and 'immune vulnerability'. *Vaccine* 2006;24:4321-7.
- Gregson AL, Edelman R. Does antigenic overload exist? The role of multiple immunizations in infants. *Immunol Allergy Clin North Am* 2003;23:649-64.
- Hviid A, Wohlfahrt J, Stellfeld M, et al. Childhood vaccination and nontargetted infectious disease hospitalization. *JAMA* 2005;294(6):699-705.
- Wolfe RM, Sharp LK, Lipsky MS. Content and design attributes of antivaccination. *JAMA* 2002;287:3245-8.
- Myers MG, Pineda D. 2008. Misinformation and the return of infectious diseases. Chapter 5. In: Myers MG, Pineda D. *Do Vaccines cause that? A guide for evaluating vaccine safety concerns.* Galveston, TX: Immunization for the Public Health; 2008.
- Jones JF, Kohl KS, Ahmadipour N, Bleijenberg G, Buchwald D, et al. Fatigue: case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine.* 2004;22(5-6):551-6.
- Kasahara Y, Nishimura H, Koshida R, Sakakibara M. Survey of vaccination for physically-handicapped and epileptic children Seki H1. *No To Hattatsu.* 2001;33(1):21-6.
- Tanabe T, Awaya Y, Matsuishi T, et al. Survey of vaccination and viral infections for children with severe myoclonic epilepsy in infancy. *No To Hattatsu.* 2004;36(4):318-23.
- Vestergaard M, et al. MMR vaccination and febrile seizures: evaluation of susceptible subgroups and long-term prognosis. *JAMA* 2004;292:351-7.
- Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, et al. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *N Engl J Med.* 2001;345:656-61.
- Choi J, Koh S. Role of brain inflammation in epileptogenesis. *Yonsei Med J.* 2008;49(1):1-18.
- Shinefield H, Black S, Digilio L, et al. Evaluation of a quadrivalent measles, mumps, rubella and varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:665-9.
- Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Seizures in childhood.* In: Nelson textbook of pediatrics. 18th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2007. p. 2457-65.
- Marin M, Meissner HC, Seward JF. Varicella prevention in the United States: a review of successes and challenges. *Pediatrics* 2008;122(3):e744-51.
- Ray P, Hayward J, Michelson D, et al. The vaccine safety datalink group encephalopathy after whole-cell pertussis or measles vaccination: lack of evidence for a causal association in a retrospective case-control study. *Pediatric Infect Dis J* 2006;25(9):68-73.
- Souza da Cunha S, Laura C, Rodrigues L, et al. Outbreak of aseptic meningitis and mumps after mass vaccination with MMR vaccine using the Leningrad-Zagreb mumps strain Vaccine 2002;20(7-8):1106-12.
- Shorvon S, Berg A. Pertussis vaccination and epilepsy: an erratic history, new research and the mismatch between science and social policy. *Epilepsia* 2008;49(2):219-25.
- Ward K, Bryant N, Andrews N, et al. Risk of serious neurologic disease after immunization of young children in Britain and Ireland. *Pediatrics* 2007;120(2):314-21.
- Petrović V, Đurić P, Stefanović S. Epidemiological characteristics of pertussis in Vojvodina. *Med Pregl* 2006;59(1-2):19-23.
- Miller D, Madge N, Diamond J, et al. Pertussis immunisation and serious acute neurological illnesses in children. *BMJ.* 1993;307(6913):1171-6.
- Health Protection Agency. Protecting the health of England's children: the benefit of vaccines: first national report on the current status of the universal vaccine programmes from the Centre for Infections. London: HPA; 2005.

26. Šeguljev Z, Petrović V, Čosić G, Đurić P, Petrović M, Ilić S. Effects of the immunization program in Vojvodina. *Med Pregl* 2007;60(11-12):553-7.

27. Goodman M, Lamm S, Bellman M. Temporal relationship modeling: DTP or DT immunizations and infantile spasms. *Vaccine* 1998;16(2-3):225-31.

Summary

Introduction

The central nervous system, previously considered as "immune privileged", does exhibit features of inflammation in response to injury, infection or disease. We do not know its reactions on immunization. We do not know how common febrile seizures after vaccination are and if there are subgroups of children at higher risk. What is the long term outcome for children who had a febrile seizure after vaccination? Can the vaccine be a direct cause of a condition called an epileptic encephalopathy, where seizures damage the brain with the resulting epilepsy?

Discussion and Conclusion

It should not be forgotten that "benign infective childhood diseases" can, and do, kill, and that vaccines are a public health intervention saving many millions of lives around the world. Parents

as well as doctors have fear: whether vaccinations can cause convulsions, epilepsy or encephalopathy. Large studies of this issue have produced conflicting results, although the recent consensus is that the risk of vaccine-induced epilepsy and or encephalopathy, if it exists at all, is extremely low. It is necessary to establish a proposed immunization program for children at neurologically high risk and for children with epilepsy to protect them and the whole population from infectious diseases, children from immunization adverse events, and avoid possibilities of legal trial. It is necessary to know everything about the risks and benefits of immunizations for each child. For each child, the risks of the disease, and its sequel, must be compared with the vaccine's protective efficacy and potential adverse reactions. Vaccination is given preference in nearly all children with epilepsy.

Key words: *Epilepsy; Seizures; Vaccination + adverse effects; Child; Immunization*

Rad je primljen 30. IV 2009.

Prihvaćen za štampu 18. VI 2009.

BIBLID.0025-8105.(2010):LXIII:9-10:696-700.

Kliničko-bolnički centar „Bežanijska kosa”, Beograd¹
Institut za kardiovaskularne bolesti „Radon”, Niš²

Pregledni članak
Review article
UDK 616.1-052:613
DOI: 10.2298/MPNS1010701Z

MERENJE KVALITETA ŽIVOTA BOLESNIKA SA KARDIOVASKULARNIM OBOLJENJIMA

QUALITY OF LIFE EVALUATION IN CARDIOVASCULAR DISEASES

Marija ZDRAVKOVIĆ¹, Mirjana KROTIN¹, Marina DELJANIN-ILIĆ² i Darko ZDRAVKOVIĆ¹

Sažetak – Poslednjih godina kvalitet života predstavlja veoma aktuelan vid posmatranja ishoda oboljenja i uspešnosti terapijske procedure. On je ujedno i nov instrument za merenje celokupnog zdravstvenog stanja ne samo pojedinca već i određene populacije. Svetska zdravstvena organizacija je 1993. godine, u svom proglasu *Vizija zdravlja za sve* definisala ideal zdravlja kao *Add years to life* ali i *Add life to years*, ukazujući da nije važno više samo trajanje života, nego i kvalitet života. Dužina života bolesnika sa kardiovaskularnim oboljenjima je produžena, ali je i dalje naučni izazov kako poboljšati kvalitet života bolesnika. Kvalitet života se može definisati kao percepcija bolesnika o uticaju bolesti i odgovarajuće terapije na njihovu fizičku i radnu sposobnost, psihološko stanje, socijalnu komunikaciju i somatsko zdravlje. Kvalitet života se može procenjivati pomoću opštih zdravstvenih upitnika za procenu kvaliteta života i upitnika specifičnim za određena oboljenja. Jedan od najpouzdanijih jeste upitnik SF-36, čija je pouzdanost je potvrđena u mnogobrojnim istraživanjima kvaliteta života kardioloških bolesnika. U našoj zemlji održano je nekoliko vrlo zapaženih skupova na temu kvaliteta života kardiovaskularnih bolesnika. Izbor upitnika sa visokom pouzdanošću najvažniji je korak u pravilnoj organizaciji procene kvaliteta života.

Ključne reči: Kvalitet života; Kardiovaskularne bolesti; Upitnici; Percepcija; Pacijenti + psihologija

Uvod

U industrijski razvijenim zemljama kardiovaskularne bolesti čine od jedne trećine do jedne polovine svih smrtnih ishoda (od 33% u Francuskoj i 39% u Japanu, do 48% u Velikoj Britaniji i 52% u Finskoj). Prema procenama Svetske zdravstvene organizacije (WHO), u toku 1990. godine od kardiovaskularnih bolesti u svetu umrlo je 17 miliona ljudi, a smatra se da će 2020. godine taj broj iznositi 25 miliona ljudi [1]. Uspех nijedne terapijske procedure se u savremenoj kardiologiji ne može više verifikovati bez praćenja preživljavanja i sledstvenog testiranja kvaliteta života.

Definisanje kvaliteta života

Pojam kvaliteta života povezanog sa zdravljem nastao je kao posledica shvatanja da je zdravlje vrlo važan, ako ne i najvažniji uslov dobrog kvaliteta života [2]. Velik je broj naučnih studija koje su razmatrale kvalitet života bolesnika sa kardiovaskularnim oboljenjima nakon određenog medikamentoznog lečenja ili terapijske procedure – trenutno na Medlineu se može naći 10.820 referenci o kvalitetu života i različitim kardiovaskularnim oboljenjima i terapijskim procedurama. Metodologija ispitivanja kvaliteta života je različita, ali se u svim studijama koristi neki od upitnika za procenu kvaliteta života, jer su upravo upitnici instrumenti za merenje, to jest kvantifikaciju kvaliteta života.

Prva teorijska razmatranja merenja kvaliteta života kao i merne skale opisane su krajem 19. veka, tačnije 1854. godine, a prva naučna istraživanja i ra-

zvoj mernih instrumenata sprovedeni su u oblasti psihijatrije, 1929. od Terstona i 1932. Likerta [2]. Pojam kvalitet života povezanog sa zdravljem (*Health Related Quality of life* – HRQoL) nastao je kao posledica shvatanja da je zdravlje vrlo važan, ako ne i najvažniji uslov dobrog kvaliteta života [2].

Sedamdesetih godina prošlog veka poraslo je interesovanje za kvalitet života u mnogim oblastima, posebno hroničnim nezaraznim bolestima. Kako su kardiovaskularna oboljenja najčešći uzrok morbiditeta savremene populacije, ispitivanje kvaliteta života kod ovih bolesnika važno je ne samo za bolesnike već i za lekare, to jest fondove finansiranja i planiranja zdravstvene zaštite [3,4].

Svetska zdravstvena organizacija definiše zdravlje ne samo kao odsustvo bolesti već kao potpuno fizičko, psihičko i socijalno blagostanje. U proglasu WHO *Vizija zdravlja za sve*, datom 1993. godine, ideal zdravlja je definisan kao *Add years to life*, ali i *Add life to years*, ukazujući na to da nije važno više samo trajanje života, nego i kvalitet života [5]. Dužina života bolesnika sa kardiovaskularnim oboljenjima je produžena, ali je i dalje naučni izazov kako poboljšati kvalitet života bolesnika.

Grupa eksperata WHO nakon istraživanja o povezanosti zdravlja sa kvalitetom života u deset zemalja 1993. godine je dala definiciju kvaliteta života koja se smatra najobuhvatnijom: „Kvalitet života se definiše kao percepcija pojedinaca o sopstvenom položaju u životu u kontekstu kulture i sistema vrednosti u kojima žive, kao i prema svojim ciljevima, očekivanjima, standardima i interesovanjima.” To je širok koncept koji čine fizičko zdravlje pojedinaca, psihološki status, materijalna nezavisnost, socijalni

Skraćenice

WHO – Svetska zdravstvena organizacija
SF-36 – *Short form 36* upitnik

odnosi i njihovi odnosi prema značajnim karakteristikama spoljašnje sredine [5].

U praksi nije lako odgovoriti na pitanje šta je to dobar kvalitet života. Sve više se koristi konceptni pristup koji definiše kvalitet života putem bolesnikove procene njegovih sposobnosti u četiri oblasti: fizičkoj i profesionalnoj sposobnosti, psihičkom stanju, društvenim aktivnostima i interakcijama i somatskim senzacijama. U ovom slučaju bolesnik je sam sebi kontrola, a poređenje se vrši u odnosu na očekivane sposobnosti bolesnika.

Shipper i saradnici definišu kvalitet života kao „lični doživljaj bolesnika o funkcionalnom uticaju bolesti i primenjene terapije na bolesnika” [6]. Torrance smatra da u proceni kvaliteta primenjene terapijske procedure nakon dijagnoze bolesti treba koristiti dva različita faktora: dužinu života bolesnika i kvalitet života bolesnika [7].

U našoj zemlji, tokom prethodnih pet godina, održano je više vrlo posećenih skupova o definisanju i evaluaciji kvaliteta života kardiovaskularnih bolesnika [8]. O značaju ove teme govori i podatak da je glavni organizator skupova pod nazivom *Medicina i kvalitet života* bilo medicinsko odeljenje Srpske akademije nauka i umetnosti (SANU), a na njima su prikazani i radovi, u kojima su korišćeni i upitnici za merenje kvaliteta života kod kardiovaskularnih bolesnika. Najdužu tradiciju u praćenju kvaliteta života bolesnika sa kardiovaskularnim oboljenjima u našoj zemlji ima grupa autora iz Univerzitetske klinike za kardiovaskularne bolesti u Sremskoj Kamenici. Oni već duže od dve decenije prate kvalitet života bolesnika kod kojih je urađena hirurška revaskularizacija miokarda, a definisali su i svoj originalni indeks kvaliteta života „QOLI-NOVI SAD”, koji je prezentovan i prihvaćen kod nas i u inostranstvu [9,10].

Metodologija merenja kvaliteta života

Brojne su kliničke metode procene funkcije kardiovaskularnog sistema, koje vrlo egzaktno, kvantitativno, mere parametre funkcije kardiovaskularnog sistema. Međutim, često bolesnici sa istim objektivnim nalazima nemaju iste i subjektivne tegobe (fizičke, emocionalne i socijalne) do kojih bolest dovodi, a koji su važni za bolesnike u njihovom svakodnevnom životu [11]. Da bi se dobila kompletna slika zdravstvenog stanja obolelih, neophodno je da se pored uobičajenih kliničkih merenja sprovodi i merenje kvaliteta života u vezi sa zdravljem. Procene se ne smeju fokusirati isključivo na oboleli organ ili sistem organa, već moraju obuhvatiti i funkcionalne poremećaje (fizičke, emocionalne, socijalne) koje doživljavaju kao posledicu svoje bolesti i sa kojim se suočavaju sami bolesnici [2].

Vrlo je važno utvrditi da li i koji preoperativni klinički faktori mogu uticati na kvalitet života bolesnika nezavisno od primenjene terapijske procedure, te na taj način definisati populaciju bolesnika koja ima najveću

korist odnosno najbolje kliničko poboljšanje nakon njih [3,4,11]. S druge strane, dosadašnja istraživanja su pokazala da pojedini komorbiditeti imaju vrlo važan nezavisan uticaj na kvalitet života posle terapijske procedure [6,11].

Pravilnom procenom kvaliteta života postiže se olakšan izbor prioriteta u planiranju terapijskih protokola, brža i kvalitetnija komunikacija između lekara i pacijenata, jednostavno uočavanje potencijalnih problema pacijenata. To je ujedno i najprecizniji način da se otkrije koliko su realna očekivanja pacijenata od lečenja, kao i najbolja mera praćenja promena u toku lečenja, kvaliteta nege koja je pružena pacijentima i ishoda ukupnog lečenja. Najzad, analiza kvaliteta života nakon terapijskih procedura doprinosi edukaciji zdravstvenog kadra [6].

Tokom poslednjih godina razvijen je velik broj upitnika koji predstavljaju instrumente za merenje kvaliteta života [2,7]. Po strukturi mogu biti opšti, to jest generički i upitnici specifični za oboljenje. Izbor instrumenta treba da odredi kliničar prema kliničkom studijskom problemu i mernim karakteristikama instrumenta.

Opšti (generički) zdravstveni upitnici izražavaju meru oštećenja zdravlja, isključivo sa stanovišta bolesnika. Njihova prednost u odnosu na upitnike specifične za oboljenje je u tome što je njihova ponovljivost i validnost verifikovana na različitim oboljenjima [2]. Imaju veću širinu jer omogućavaju poređenje ne samo bolesnika koji boluju od iste bolesti već i različitih populacija bolesnika, ali i manju dubinu, to jest manju senzitivnost i specifičnost za oboljenje koje se ispituje u poređenju sa specifičnim upitnicima. Upitnici specifični za oboljenje usmereni su na određeno oboljenje i formirani s ciljem da pruže veću senzitivnost i specifičnost [12–14]. Njihova prednost je što se fokusiraju na područja funkcionisanja koja su specifična i najvažnija za obolelog od određene bolesti. Ograničenje je u tome što isključuju mogućnost poređenja kvaliteta života između različitih populacija ili oboljenja [7,14].

Upitnik se popunjava na tri osnovna načina: lično samostalno popunjavanje upitnika, gde ispitanik samostalno pismeno daje odgovore na pitanja iz upitnika (obično bez vremenskog ograničenja), upitnika uz pomoć ispitivača, a na osnovu odgovora bolesnika ili lično popunjavanje upitnika pod nadzorom ispitivača. Dobar upitnik treba da ima sledeće karakteristike: da precizno meri zdravlje; da je pouzdan; da je osetljiv prema klinički značajnim promenama zdravlja; da je ponovljiv; da je relativno kratak i jednostavan i, najzad, da je validan i pouzdan, to jest da objektivno meri kvalitet života [7,14].

U zavisnosti od svojih mernih osobina, upitnici mogu biti diskriminativni i procenjivi.

Diskriminativni instrumenti se koriste u studijama preseka i oni treba da poseduju sposobnost da detektuju razlike u jednom vremenu između pacijenata sa različitim nivoima poremećaja. Najopštije rečeno, diskriminativna sposobnost je sposobnost razdvajanja različitih nivoa bolesti između pacijenata [14–17]. Procenjivi instrumenti se koriste u longitudinalnim studijama i oni treba da poseduju dobre evalu-

ativne sposobnosti, to jest da detektuju klinički značajne promene zdravlja u toku vremena [18]. Kako su upitnici o kvalitetu života naučni instrumenti u kojima su delovi i moguće opcije odgovora odabrani i strogo standardizovani u postupku pretestiranja dobro poznatim psihometrijskim metodama, svaka modifikacija može ozbiljno da poremeti merne sposobnosti i validnost instrumenta, te se ne savetuje.

Vrste standardizovanih upitnika za procenu kvaliteta života kod bolesnika sa kardiovaskularnim oboljenjima

Najvažniju odluku u procesu merenja kvaliteta života bolesnika sa kardiovaskularnim oboljenjem predstavlja izbor vrste upitnika koji će biti korišćen. Ovaj izbor, pre svega, određuju specifičnosti oboljenja, ali ne postoji jedinstveni upitnik za procenu kvaliteta života bolesnika sa kardiovaskularnim oboljenjima. U dosadašnjim studijama merenja kvaliteta života bolesnika sa kardiovaskularnim oboljenjima korišćeni su različiti upitnici: *Short-form 36* upitnik (SF-36), *Nottingham Health Profile* (NHP) upitnik, opšti psihološki indeks dobrog stanja (*Psychological General Wellbeing Index* – PGWI), *Physical Activity Score* (PAS) i *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*. Međusobnim poređenjima istovremenih rezultata koje daju navedeni upitnici pokazano je da je u oblasti kardiovaskularnih oboljenja jedan od najpouzdaniji upitnik SF-36, koji vrlo realno oslikava kvalitet života, a ima i odličnu korelaciju i sa fizičkim i psihičkim mogućnostima bolesnika, posebno kod bolesnika sa različitim modalitetima lečenja koronarne bolesti, koja je i najčešće kardiovaskularno oboljenje [11,15–18].

Njegova pouzdanost potvrđena je u mnogobrojnim istraživanjima, a na Medlineu se trenutno (maj 2009) nalazi citirano u 114 studija rađenih u populaciji kardiovaskularnih bolesnika kod kojih je za procenu kvaliteta života korišćen upravo SF-36 upitnik.

Ovaj upitnik omogućava upoređivanje kvaliteta života kod različitih oboljenja i populacija. Razvijen je u Sjedinjenim Američkim Državama kasnih osamdesetih godina prošlog veka kao deo studije medicinskih ishoda (MOS – *Medical Outcomes Study*), longitudinalnog istraživanja samoprocene zdravstvenog stanja pacijenata sa različitim hroničnim stanjima [7,13]. Upitnik obezbeđuje prihvatljiv, psihometrijski ispravan i efikasan put merenja kvaliteta života sa pacijentovog gledišta putem odgovora na pitanja iz standardizovanog upitnika. [19–22]. Upitnik SF-36 je konstruisan da izmeri osam najvažnijih zdravstvenih dimenzija na osnovu primene

osam grupa pitanja. Grupe obuhvataju od dva do deset pitanja i uz svako pitanje ponuđene odgovore, koji se naknadno standardno obrađuju. Upitnik SF-36 ima 36 pitanja, od kojih je 35 pitanja grupisano u osam dimenzija: fizičko funkcionisanje, fizička uloga, telesni bol, opšte zdravlje, vitalnost, društveno funkcionisanje, emocionalna uloga i mentalno zdravlje, a jedno pitanje se odnosi na poređenje opšteg kvaliteta života u periodu od pre godinu dana.

Skale dimenzija tako su napravljene da viši skor pokazuje bolje fizičko funkcionisanje, bolju fizičku ulogu, odsustvo telesnog bola, bolje opšte zdravlje, veću vitalnost, bolje društveno funkcionisanje, bolju emocionalnu ulogu i bolje mentalno zdravlje. Minimalna vrednost skora je nula, a maksimalna 100, to jest veća vrednost skora znači bolji kvalitet života.

Standardizacija i skorovanje su osnovne procedure u interpretaciji upitnika SF-36 koje poređenje rezultata među studijama čine mogućim i vrše se po tačno određenoj metodologiji. Tumačenje upitnika podrazumeva postupke rekordiranja, izračunavanja osnovnih skorova skala i transformisanje osnovnih skala u skale od 0 do 100. Provera skorovanja je neophodna pre završnog tumačenja upitnika.

Pouzdanost upitnika SF-36, to jest pouzdanost skala izvedenih grupa obeležja upitnika SF-36 testirana je pomoću Cronbachove analize, čime je potvrđena interna konzistentnost pitanja i pouzdanost instrumenta merenja [23]. Ovaj upitnik je pokazao i veliku pouzdanost u našoj sredini, ne samo u kardiovaskularnim oboljenjima [24]. Sve više objavljenih studija koje se sprovode u našim kardiovaskularnim centrima govore o aktuelnosti ove teme i u našoj sredini. Upravo ovi rezultati govore o kvalitetu zdravstvene usluge pružene bolesnicima u našoj sredini, koji se ne razlikuje od rezultata ostalih svetskih kardiohirurških centara objavljenih u literaturi [25–27].

Zaključak

Korišćenje kvaliteta života povezanog sa zdravljem siguran je put da se lečenje i evaluacija u kliničkoj praksi okrenu u većoj meri ka pacijentu kao ličnosti, a ne samo kao nosiocu bolesti, koja je u centru pažnje. Nemoguće je razdvojiti bolest od ličnog i socijalnog konteksta, a jedan od načina da se ti konteksti objektivizuju jeste procena kvaliteta života preko različitih dimenzija. Izbor upitnika sa visokom pouzdanošću najvažniji je korak u pravilnoj organizaciji procene kvaliteta života.

Literatura

1. Birim O, Bogers AJ, Kappetein AP. Cost effectiveness of coronary revascularisation. *EuroIntervention*. 2010;5(7):763-7.
2. Paterson C. Quality of life measures. *Br J Gen Pract*. 2010; 60(570):53.
3. Revecki DA, Kline Leidy N. Questionnaire scaling: models and issues. In: Staquet MJ, Haus RD, Fayers PM, ed. *Quality of life assessment in clinical trials. methods and practice*. New York: Oxford University Press; 1998. p. 157-68.
4. Hlatky MA, Boothroyd DB, Melsop KA, Brooks MM, Mark DB, Pitt B, et al. Medical costs and quality of life 10 to 12 years after randomization to angioplasty or bypass surgery for multivessel coronary artery disease. *Circulation*. 2004;110(14):1960-6.
5. *World Health Report: life in the 21st century-a vision for all*. Geneva: WHO; 1993.
6. Shipper H, et al. *Quality of life assessment in clinical trials*. New York: Raven Press; 1990.

7. Keszei AP, Novak M, Streiner DL. Introduction to health measurement scales. *J Psychosom Res.* 2010;68(4):319-23.
8. Radovanović N, Jakovljević Đ, Kanjuh V. Quality of life after open heart surgery: a ten year follow-up research study. U: Kanjuh V, Radovanović N, eds. *Atherothrombotic coronary heart disease: morphological-clinical correlations.* Belgrade: Serbian Academy of Sciences and Arts; 2008.
9. Redzek A, Susak S, Zecević D. Long term survival and quality of life after myocardial revascularization with respect to age and sex distribution. *Med Pregl* 2007;60(7-8):317-21.
10. Jonjev Z, Redzek A, Radovanović N. Late results of myocardial revascularization in patients with coronary artery endarterectomy. *Med Pregl.* 2000;53(7-8):373-7.
11. Farkouh ME, Dangas G, Leon MB, Smith C, Nesto R, Buse JB, et al. Design of the future revascularization evaluation in patients with diabetes mellitus: optimal management of multivessel disease (FREEDOM) trial. *Am Heart J* 2008;155(2):215-23.
12. Badia X, Arribas F, Ormaetxe JM, Peinado R, de Los Terres MS. Development of a questionnaire to measure health-related quality of life (HRQoL) in patients with atrial fibrillation (AF-QoL). *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5:37-42.
13. Arthur HM, Smith KM, Natarajan MK. Quality of life at referral predicts outcome of elective coronary artery angiogram. *Int J Cardiol.* 2008;126(1):32-6.
14. Bowling A. *Measuring disease: a review of disease-specific quality of life measurement scales.* Philadelphia: Open University Press; 1995.
15. Höfer S, Doering S, Rumpold G, Oldridge N, Benzer W. Determinants of health-related quality of life in patients with coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13(3):398-406.
16. Falcoz PE, Conti M, Brouchet L, Chocron S, Puyraveau M, Mercier M, et al. The thoracic surgery scoring system (Thoracoscore): risk model for in-hospital death in 15,183 patients requiring thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007; 133(2):325-32.
17. Failde I, Medina P, Ramírez C, Arana R. Assessing health-related quality of life among coronary patients: SF-36 vs SF-12. *Public Health.* 2009;123(9):615-7.
18. Elliott D, Lazarus R, Leeder SR. Health outcomes of patients undergoing cardiac surgery: repeated measures using Short Form-36 and 15 dimensions of quality of life questionnaire. *Heart Lung* 2006;35(4):245-51.
19. Schenkeveld L, Pedersen SS, van Nierop JW, Lenzen MJ, de Jaegere PP, Serruys PW, et al. Health-related quality of life and long-term mortality in patients treated with percutaneous coronary intervention. *Am Heart J.* 2010;159(3):471-6.
20. Biryukova E, Williams FM, Valencia O, Kaski JC, Bland M, Jahangiri M. Comparison of mid-term outcome in patients with three-vessel and/or left main disease undergoing percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass graft surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37(4):905-11.
21. Bengtson A, Karlsson T, Herlitz J. On the waiting list for possible coronary revascularization: symptoms relief during the first year and association between quality of life and the very long-term mortality risk. *Int J Cardiol* 2008;123(3):271-6.
22. Kiessling A, Henriksson P. Time trends of chest pain symptoms and health related quality of life in coronary artery disease. *Health Qual Life Outcomes* 2007;5:13-5.
23. Benedetto U, Melina G, Angeloni E, Refice S, Roscitano A, Fiorani B, et al. Coronary artery bypass grafting versus drug-eluting stents in multivessel coronary disease. A meta-analysis on 24,268 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;36(4):611-5.
24. Konstantinović L, Devećerski G, Petronić I, Jović S, Cutović M, Cirović D. Quality of life in patients with subacute low back pain treated with physiotherapy rehabilitation. *Med Pregl.* 2006;59(Suppl 1):35-9.
25. Perić V, Borzanović M, Stolić R, Jovanović A, Sovtić S, Dimković S, et al. Predictors of worsening of patients' quality of life six months after coronary artery bypass surgery. *J Card Surg.* 2008;23(6):648-54.
26. Antić S, Lazarević G, Velojić M, Dimić D, Stefanović V. Exercise as a therapeutic option in cardiometabolic risk reduction. *Med Pregl.* 2009;62(Suppl 3):59-65.
27. Zdravković M, Ristić M, Milić N, Krotin M, Zdravković D, Radelović T. Preoperative echocardiographic parameters influencing quality of life five years after coronary artery bypass graft surgery. *Vojnosanit Pregl.* 2009;66(9):718-23.

Summary

Definition of quality of life

In recent years, quality of life has become a very important measure of treatment of disease and successful therapy, regarding not only general health of an individual patient but also of the whole population. In 1993 the WHO proclaimed "Vision of health for all", as "Add years to life" but also "Add life to years", emphasizing quality of life to be as important as life duration. Although the remaining life expectancy in patients with cardiovascular disease is prolonged, there is still medical challenge: "How to improve quality of life in these patients?"

Measurement of quality of life

Quality of life can be defined as the patient's perception of impact of disease and concomitant therapy and procedures on his physical

and working capacity, emotional role, social communication and general health.

Different types of standardized questionnaires for quality of life evaluation

It can be measured by general health questionnaires and specified questionnaires for disease. Questionnaire SF-36 is regarded as one of the most reliable, considering the great number of publications.

Conclusion

The most important step in complicated evaluation of quality of life is the adequate selection of questionnaire with a high confidence.

Key words: Quality of Life; Cardiovascular Diseases; Questionnaires; Perception; Patients + psychology

Rad je primljen 12. V 2009.

Prihvaćen za štampu 3.VI 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:9-10:701-704.

STRUČNI ČLANCI PROFESSIONAL ARTICLES

Clinical Centre of Vojvodina, Novi Sad
Clinic for Psychiatry

Stručni članak
Professional article
UDK 615.214.06:616.89
DOI: 10.2298/MPNS1010705C

SIDE EFFECTS OF ANTIPSYCHOTIC AGENTS – NEUROLEPTIC MALIGNANT SYNDROME

NEŽELJENI EFEKTI PRIMENE ANTIPSIHOTIKA – NEUROLEPTIČNI MALIGNI SINDROM

Mina CVJETKOVIĆ-BOŠNJAK and Branislava SOLDATOVIĆ-STAJIĆ

Summary – Neuroleptic malignant syndrome is a rare, potentially life-threatening complication which is an unpredictable, idiosyncratic reaction to antipsychotics. In patients receiving traditional antipsychotics, neuroleptic malignant syndrome occurs with an incidence of 0.2–3.3%. However, neuroleptic malignant syndrome also appears in patients treated with atypical antipsychotics, especially Clozapine. A possible cause of neuroleptic malignant syndrome is blockade of dopamine receptors in the nigrostriatal tracts or hypothalamic nuclei. If signs and symptoms of the Neuroleptic malignant syndrome are identified in time, full recovery is possible. This is a report of a female patient with neuroleptic malignant syndrome treated by traditional antipsychotics. As soon as neuroleptic malignant syndrome symptoms were recognized, the antipsychotic drugs were discontinued, symptomatic therapy was initiated and symptoms of neuroleptic malignant syndrome disappeared. However, the patient's psychotic symptoms persisted and an atypical antipsychotic was administered. During the next few days the psychotic symptoms gradually disappeared and the patient accomplished good recovery.

Key words: Antipsychotic Agents + adverse effects; Neuroleptic Malignant Syndrome; Signs and Symptoms

Introduction

Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a rare, idiosyncratic, potentially life-threatening complication reported to occur during therapy with both traditional and atypical antipsychotic agents [1,2]. After neuroleptics were introduced for clinical use in 1952 [3], Delay described clinical features of the malignant neuroleptic syndrome for the first time: development of pronounced extrapyramidal symptoms (hyperthermia, „cogwheel rigidity”, tremor, dystonia); hyperthermia (up to 42 degrees C), altered mental status of quantitative (somnia, spoor, coma) or qualitative type (confusion-delusion clinical picture). NMS also includes a dysfunction of the autonomic nervous system (unstable hypertension, orthostatic hypotension, tachycardia - over 80/min, diaphoresis, hypoxia, incontinence, and sialorrhea). Symptoms of NMS are also associated with abnormalities in laboratory findings such as: leukocytosis (10 – 40.000 with a shift to the left, which is optional) (4 – 6), increase in creatinine-phosphokinase (CPK) due to rhabdomyolysis (reference values: 24 – 170 j/l), electrolytic imbalance associated with hypokalemia, acidosis and increase in transaminases [1,2,4,5].

Over the years, along with the frequent use of psycho-pharmaceuticals of varied actions, articles describing development of NMS as a rare, life-threatening complication associated with adverse effects of antipsychotics, became more frequent as well [2,6,7].

According to current medical literature, the incidence of NMS in different parts of the world is similar (ranges from 0.2 – 3.3% of patients treated with antipsychotic agents), and there are no significant differences in regard to application of traditional and atypical antipsychotics [4,6-8]. It is important and significant to point to the fact that the number of lethal outcomes among patients with NMS has significantly decreased, from 25% prior to 1984, to 7-11% [7] over the last years. It is considered that timely detection of initial symptoms and immediate actions are the reasons for reducing the percentage of lethality in NMS patients.

That is why it is of utmost importance to detect initial symptoms and start adequate therapeutic procedures [1–7]. Although there are no significant differences in the incidence of NMS during the use of traditional (TA) and atypical antipsychotics (AA), it has been established that extrapyramidal symptoms are less common in the clinical picture of patients with NMS receiving AA, which is explained by different actions (lower affinity to D₂ receptors in the nn. striate and substantia nigra).

In the literature [2,3] physicians may find factors which may warn them of an increased risk of NMS development. They include the following: rapid increase in the dosage of antipsychotics, dehydration, psychomotor agitation, i.m. application of antipsychotics, organic brain damage (IVC, Parkinson and Wilson's disease, addicts), fixation over a longer period of time, male gender, younger age (under the age of 50 years), concomitant administration of an-

tipsychotics (Topical calcineurin inhibitor (TCI), lithium salts, other antipsychotics), abrupt discontinuation of anticholinergic medications.

NMS usually appears after 2 – 15 sessions of antipsychotic therapy, but this idiosyncratic reaction to neuroleptic drugs may also develop after a longer administration of the same drug [6–8].

Symptoms usually follow one another, whereas muscular hypertonia and altered mental status are among the first (hyperthermia, diaphoresis and so on). That is why timely detection and identification of extrapyramidal symptoms is of greatest importance, as well as rapid correction of therapy.

Clinically manifested NMS gradually disappears after 5 – 14 days after discontinuation of neuroleptic therapy, but in cases where depot preparations were used, the symptoms may persist up to a month.

The physiopathological mechanism of NMS is explained by the iatrogenic blockade of dopamine receptors (D_2) of the nigrostriatal, mesocortex and hypothalamic nuclei. This theory has been widely accepted, but it has been relativized by introduction of atypical antipsychotic agents into clinical practice [7,8]. Atypical antipsychotics show significantly lower affinity to D_2 receptors, but this fact does not explain why NMS appears when they are applied. Therefore it is considered that the dysfunction between dopamine-ergene, GABA-ergene and acetylcholine transmission in the CNS, plays the main role in the development of NMS, whereas until recently it has been believed that it was caused only by blockade of D_2 receptors [5–9].

A current assumption is that apart from the development of this idiosyncratic reaction to antipsychotic agents, the genetic predisposition also plays a role [8–10], while genetic investigations point to allelic polymorphism of dopamine receptors in patients with NMS [9].

However, up to the present, numerous theories have failed to answer why only in a small number of patients treated with antipsychotic drugs NMS develops in the first place. It is still assumed that the interaction of several factors causes these adverse effects of psycho-pharmacotherapy [10,11].

Differential diagnosis includes the following:

- 1) Malignant hyperthermia, in which there are data on application of inhalation anesthetics and succinylcholine (specific therapy of dantrolene 10 mg/kg/bw, or 50 – 600 mg/day).
- 2) Lethal catatonia – in which there are heteroanamnestic data about extreme psychotic alterations and psychomotor excitement before catatonia (electroconvulsive therapy (ECT) is recommended);
- 3) Pronounced extrapyramidal symptoms (absence of hyperpyrexia, leukocytosis, laboratory findings);
- 4) CNS infections (meningitis, encephalitis). The diagnosis is based on CT, lumbar puncture (LP), and MRI findings;
- 5) Intoxications – data on receiving various toxic matters, toxicological tests.

According to the recommendations of the WHO, patients with NMS are treated in intensive care units. The first intervention includes discontinuation of antipsychotics as well as of other psycho-pharmaceuticals (lithium salts, other antipsychotics).

A dopamine antagonist – bromocriptine (2.5 – 40 mg/day) is recommended, and a possible application of dantrolene in hyperpyrexia (myorelaxant), as well as fluid replacement, symptomatic therapy, acidosis and hypokalemia correction, combined with treatment of complications due to rhabdomyolysis; decubitus often develops within 24 hours [8–10].

Broad-spectrum antibiotics are recommended, heparin in prevention of disseminated intravascular coagulation (DIC) and pulmonary embolism, as well as benzodiazepine, and if necessary, ECT.

After the withdrawal of all NMS symptoms, antipsychotic agents are discontinued from 5-14 days in order to decrease the risk of new development of NMS.

During the wash-out period, the following agents are used: clonazepam, lorazepam, mood elevators, if necessary, antipsychotic agents of different mechanisms of action (clozapine, olanzapine) with low affinity for dopamine receptors [7,10]. Depot preparations are excluded from the therapy.

Some complications of NMS

Extreme rhabdomyolysis may be associated with renal insufficiency, deep vein thrombosis, and pulmonary embolism. Complications are mostly due to consciousness disorders, immobilization, impaired swallowing reflex, dysphagia, aspiration pneumonia, dehydration, heart arrest [3,5,7,9].

Due to a serious clinical picture and appearance of life-threatening NMS, it is necessary to inform members of the patient's family about the course of the disorder and keep detailed medical records.

Case report

This is a report of a 46-year-old woman born in Novi Sad. She is divorced and lives alone. She has secondary education, but has lost her job and only occasionally visits her parents who live in the same place. According to the auto-anamnestic evidence, during puberty and adolescence she sometimes used to abuse alcohol and marijuana. Her first admittance to the Institute of Psychiatry in Novi Sad was in 2002, and she was treated in a Daily Hospital Unit of the Clinic for Affective and Anxiety Disorders. She was discharged with the (F 43.2) diagnosis of prolonged depressive reaction and (F 60.3) borderline personality disorder, according to the ICD-10 Classification of Mental and Behavior Disorders. She was admitted to the Daily Hospital after a series of conflicts in her family. She often fought with her husband and started drinking heavily. Her outpatient treatment lasted for three months, but as there was no improvement, she was admitted for partial hospitalization. She com-

plained of apathy, no perspective, irritability, appetite and sleep disorders, ineffectiveness and crying spells. The therapy included mood elevators, antidepressants and low doses of antipsychotics. Combined with psychotherapy, this treatment led to an improvement and four months later she was discharged from hospital, showing satisfactory social remission. The outpatient therapy continued.

After discharge, the patient soon stopped taking medications on her own initiative, occasionally had control check-ups and managed to function at home and at work.

The following hospitalization occurred in the period of October – December, 2008. She was taken to hospital by ambulance accompanied by her mother, after the police intervention. According to information received from the mother, her daughter's behavior changed about 10 days before the admittance. She became outspoken, suspicious and exhibited poor communication. The clinical picture differed from that on the previous admittance. The patient was confused, upset, with dissociative thoughts, numerous delusions with paranoid interpretation, xenopathic experiences and auditory hallucinations.

The patient received the following therapy: haloperidol injections 3 x 1 i.m., bensedine 3 x 1 i.m. The same therapy was continued the following day. After the therapy the patient was calmer, cooperative, but some psychopathologic behavior persisted, so she started receiving her therapy per os. Due to shortage of 2 mg haloperidol tablets, rispolept was initiated, but the dosage of antipsychotics was increased to 3 mg per day, and benzodiazepine injections were continued.

On the fifth day of her hospital stay, the patient developed extrapyramidal symptoms including hypertonia (cog-wheel rigidity), associated with severe generalized extrapyramidal tremor, hyperhidrosis and "facies oleosa". Her state of consciousness varied from somnolence to confusion (psychotic clinical picture). During the same day the patient presented with hyperthermia (37.7 – 38.2 degrees C), labile hypertension (up to 160/100); profuse sweating, tachycardia (up to 120/min), and regular heart rate rhythm.

The laboratory findings revealed increased CPK levels (1540 j/l), hypokalemia ($k - 3.3$ mmol/l), and increased leukocytosis (3.6 on admission, 6.76 with a tendency to „turn to the left“).

The antipsychotic agent was completely discontinued and bromkriptin was introduced (5 mg/day), as well as infusion solutions, potassium replacement in the infusion, and a urinary catheter was placed (diuresis was over 1500 mg/day). According to the internist's recommendations, a wide-spectrum antibiotic was added to the infusion. Antipyretic paracetamol was also initiated (3x1), antihypertensive presolol (100 mg 3x1/4) and monopril (20 mg, 2x1). Lorazepam tablets (7.5 mg/day) were given for sedation.

During the next few days the patient was refreshed, fully conscious, but still severely psychotic and subfebrile. The laboratory findings were within

reference values, extrapyramidal symptoms regressed.

Due to the psychotic clinical picture with paranoid interpretation and risk of repeated agitation, clozapine, an atypical antipsychotic (12.2 mg/day) combined with clonazepam (2.5 mg/day) were initiated.

During the following 10 days, the dosage of antipsychotics was increased to 200 mg/day. The patient reacted positively and psychopathologic symptoms disappeared. She was allowed to spend therapy weekends at home, and they seemed to be more and more successful.

The patient was discharged from hospital at the level of social remission with the recommended outpatient treatment.

Our patient presented with symptoms induced by adverse effects of the antipsychotic therapy - that is NMS, with an only exception of severe leukocytosis. Taking into account that her initial values of leukocytes were low, it may be supposed that timely therapeutic procedures caused only moderate increase of leukocytes, that is that the clinical picture of NMS was not completely developed.

Discussion

According to the literature data (1, 3), 79% of patients with NMS make a complete recovery, whereas possible consequences include cognitive disorders, neurological focal deficits, muscle atrophy and contractures.

Since NMS is a very serious complication which commonly occurs during application of antipsychotics and which still has an unpredictable outcome, it is of utmost importance to follow up all side-effects of antipsychotic therapy, such as extrapyramidal symptoms. A timely intervention can prevent development of the complete clinical picture of NMS, and at the same time decrease possible secondary infections and complications of NMS [1,7,9].

Conclusion

The presented case of neuroleptic malignant syndrome was most probably induced by administration of an antipsychotic – haloperidol, but possibly by its combination with rispolept. This means that these antipsychotic agents may not be used in this patient due to an extremely high risk from neuroleptic malignant syndrome development. Instead, an atypical antipsychotic was used (clozapine), with different mechanisms of action, and a satisfactory therapeutic effect was achieved – a significant reduction of psychotic symptoms. An outpatient treatment using the same therapy was recommended.

Literatura

1. Delay J, Pichot P, Lemperiere T. Un neuroleptique majeur non phenotiazine et non reserpine i haloperidol danse le traitement des psychoses. *Ann Med Psychol (Paris)* 1960;118:145-52.
2. Anthony I, Pelonero JL, Levenson MM, Pandurangi AK. Neuroleptic malignant syndrome. a review. *Psychiatry* 1998;49:1165-72.
3. Khaldi Skomreich C, Choubani Z, Gourevitch R. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotics: a brief review. *Encephale* 2008;34(6):18-24.
4. Mary CB. Ziprasidone and lithium-induced neuroleptic malignant syndrome. *Ann Pharmacother* 2005;40:139-42.
5. Lazarus A, Mann SC, Caroff SN. The neuroleptic malignant syndrome and related condition. Washington: American Psychiatric Press; 1989.
6. Sakkas P, Davis JM, Hua J, et al. Pharmacotherapy of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatr Ann* 1991;21:157-64.
7. Stahl M, Stahl S. *Essential Psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application*. 3rd ed. Cambridge: University Press; 2008.
8. Nedić A, et al. Aktualnosti u psihijatriji. *Med Pregl* 2007;60(11-12):637-41.
9. Jones HM, Pilowsky LS. Dopamine and antipsychotic drug action revisited. *Br J Psychiatry* 2002;181:271-5.
10. Gelder MG, Andreasen LC, Lopez-Iubor JJ, eds. *The new Oxford textbook of psychiatry*. Oxford: University Press; 2003.
11. Dave M. Two cases of risperidone-induced neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1995;152:1233-4.

Sažetak

Uvod

Neuroleptički maligni sindrom je retka, ali po život opasna komplikacija koja nastaje usled neželjenih dejstava antipsihotičkih lekova. U savremenoj literaturi navodi se incidencija od 0,2 do 3,3%. Neuroleptički maligni sindrom često nastaje posle naglog povećanja doze konvencionalnih neuroleptika ili u stanju dehidriranosti. Međutim, ovaj sindrom može da se javi i kod bolesnika lečenih atipičnim antipsihoticima, češće kod primene Clozapina. Patofiziološki mehanizam nastanka neuroleptičkog malignog sindroma objašnjava se jatrogenom blokadom Dopaminskih receptora (D2) nigrostriatuma, mezokorteksa i hipotalamičkih jedara. Ukoliko se najznačajniji simptomi ovog sindroma (mišićna hipotonija, promene svesti, hipotermija, dijaforeza i sl.) pravovremeno uoče i na njih se promptno reaguje, moguć je potpuni oporavak.

Prikaz slučaja

Ovo je prikaz slučaja bolesnice lečene konvencionalnim antipsihoticima. Pošto su simptomi neuroleptičkog malignog sindroma

blagovremeno uočeni, antipsihotička terapija je odmah prekinuta, uvedena je simptomatska terapija, a njegovi simptomi su nestali. Međutim, s obzirom da su psihotički simptomi i dalje bili prisutni, uvedena je terapija atipičnim antipsihoticima. Tokom sledećih nekoliko dana, psihotički simptomi su se povukli i ustanovljen je dobar oporavak bolesnice.

Diskusija i zaključak

Budući da je neuroleptički maligni sindrom komplikacija potencijalno opasna po život, koja nastaje usled neželjenih dejstava neuroleptičkih lekova, neophodno ih je uočiti kod svakog bolesnika, a ukoliko se pojave simptomi neuroleptičkog malignog sindroma, potrebno je odmah prekinuti terapiju antipsihoticima. Ako je neophodno izvršiti zamenu leka, potrebno je da lek ima nizak afinitet prema (D2) receptorima, i da se kombinuje sa simptomatskom terapijom.

Ključne reči: Antipsihotici + neželjeni efekti; Neuroleptični maligni sindrom; Znaci i simptomi

Rad je primljen 7. VIII 2009.

Prihvaćen za štampu 5. X 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:9-10:705-708.

Klinički centar Niš, Niš
Ginekološko-akušerska klinika

Stručni članak
Professional article
UDK 618.14-006.6:613.25-055.2
DOI: 10.2298/MPNS1010709V

KLINIČKE I HISTOLOŠKE KARAKTERISTIKE KARCINOMA ENDOMETRIJUMA KOD GOJAZNIH ŽENA

CHARACTERISTICS OF ENDOMETRIAL CARCINOMA IN OBESE WOMEN

Predrag VUKOMANOVIĆ, Ranko KUTLEŠIĆ, Milan STEFANOVIĆ, Mileva MILOSAVLJEVIĆ, Jasmina POPOVIĆ i Aleksandra PETRIĆ

Sažetak – U većini ekonomski razvijenih zemalja, karcinom endometrijuma je najčešći maligni tumor ženskog genitalnog sistema. Gojaznost je jedan od najznačajnijih faktora rizika. Istraživanjem je obuhvaćeno 50 žena operisanih od karcinoma endometrijuma koje su na osnovu indeksa telesne mase podeljene u dve grupe. Prvu grupu (A) činilo je 30 gojaznih žena, a drugu grupu (B) 20 negojaznih. Praćeni su sledeći parametri: doba, menopauzalni status, paritet, histološki tip, invazija miometrijuma, histološka diferencijacija, nuklearni gradus i stadijum bolesti prema kriterijumima Internacionalne federacije za ginekologiju i opstetrijiju. Karcinom endometrijuma zastupljen kod gojaznih žena najčešće je endometrioidni tip I, sa sporom invazijom u miometrijum, histološkog gradusa I, nuklearnog gradusa II u I stadijumu bolesti. Kod negojaznih žena češći je neendometrioidni tip karcinoma – tip II, sa brzom invazijom u miometrijum, histološkog gradusa II i III, nuklearnog gradusa II, u II stadijumu bolesti. Menopauzalni status i paritet nemaju statističku značajnost.

Cljučne reči: Karcinom endometrijuma + klasifikacija; Karcinom endometrijuma + patologija; Gojaznost; Žena; Menopauza; Indeks telesne mase

Uvod

U većini ekonomski razvijenih zemalja, karcinom endometrijuma (KE) najčešća je maligna neoplazma ženskog genitalnog sistema [1].

Procenjuje se da karcinom endometrijuma čini oko 3,9% svih malignih tumora ženske populacije na globalnom nivou, dok u mortalitetu učestvuje sa 1,7% [1]. U Evropi, gde se registruje oko 40% svih KE, jedna od 20 žena sa malignim tumorima boluje od ove bolesti. Stopa umiranja od KE niža je 5 do 10 puta u odnosu na stopu incidencije, sa većim razlikama u razvijenim zemljama u odnosu na one nerazvijene [2]. Brojne epidemioške studije identifikovale su različite faktore rizika za nastanak KE. Rizik za nastanak KE povećava se sa starošću. U 75% slučajeva, KE javlja se kod žena u postmenopauzi, sa najvišom stopom incidencije između 50 i 59 godina života. Ostali faktori rizika mogu se podeliti u četiri velike grupe: reproduktivni i menstrualni faktori rizika, hormonski, genetski i faktori rizika u vezi sa načinom života i udruženim bolestima [3]. U tu grupu faktora rizika ubrajaju se: gojaznost, poremećaj metabolizma lipida, ugljenih hidrata i hipertenzija. Ova grupa veoma čestih poremećaja nazvana je sindrom X ili metabolički sindrom [4].

Gojaznost je stanje povećane telesne mase na račun uvećanja masnog tkiva. Definiše se na osnovu indeksa telesne mase (*body mass index* – BMI = težina(kg)/visina(m)²) ili obima struka. Na osnovu definicije Svetske zdravstvene organizacije (*World Health Organisation* – WHO), telesna težina se, računajući BMI, deli na: normalnu (BMI 18,5–24,9), umereno uvećanu (BMI 25,0 – 29,9), gojaznost klase I (BMI 30–34,9), gojaznost klase II (BMI 35–39,9) i

gojaznost klase III (BMI > 40) [5]. Mereći obim struka, za žene, normalan opseg je manji od 80 cm, obim 80–88 cm predstavlja umereno povećan rizik obolevanja, a obim veći od 88 cm, visok rizik za obolevanje [6]. Oduvek se znalo da je gojaznost povezana sa preranom smrću. Kod žena sa 25 i više kilograma preko prosečne težine, rizik za nastanak malignih tumora tela materice povećan je 9 puta. Gojaznost utiče na KE i u premenopauzi i postmenopauzi. U novije vreme interes je usmeren na određivanje da li je distribucija telesnog masnog tkiva prediktor rizika KE. Utvrđen je pozitivan nezavisni efekat visokog odnosa supskapularnog i masnog tkiva regije tricepsa, što je parametar za upoređivanje centralne i periferne gojaznosti. Postoje i saopštenja da je rizik veći kod žena sa visokim odnosom obima struka i kuka ili onih sa više masnog tkiva u gornjim delovima tela [7–9]. Cilj rada je bio da se utvrde kliničke i histološke karakteristike KE kod gojaznih žena.

Materijal i metode

Retrospektivnom studijom obuhvaćeno je 50 pacijentkinja obolelih od KE, operisanih na Hirurškom odeljenju Ginekološko-akušerske klinike u Nišu. Operativni materijal obrađivan je na Klinici za patologiju Kliničkog centra u Nišu. Kod operativno tretiranih žena primenjen je standardan terapijski postupak koji obuhvata totalnu abdominalnu histerektomiju sa bilateralnom salpingooforektomijom.

Pacijentkinje su bile podeljene u dve grupe. Prvu grupu (grupa A) činile su pacijentkinje kod kojih je BMI bio veći od 30 (gojazne) (30 pacijentkinja) i drugu grupu (grupa B) kod kojih je BMI bio manji od 30 (negojazne) (20 pacijentkinja). Povezanost go-

Skraćenice

KE	– karcinom endometrijuma
BMI	– <i>body mass index</i>
Me	– medijana
FIGO	– Internacionalna federacija za ginekologiju i opstetriciju
SHBG	– <i>Sex hormon binding globulin</i>
PCOS	– sindrom policističnih jajnika
NG	– nuklearni gradus

jaznosti bolesnica sa KE i pojedinih kliničko-patohistoloških karakteristika proveravana je χ^2 – testom za linearni trend. Vrednost $p < 0,05$ smatrana je statistički značajnom. Za unos i statističku obradu podataka korišćen je SPSS for Windows.

Rezultati

Najmlađa ispitanica sa KE imala je 46, a najstarija 73 godine. Prosečna starost ispitivane populacije bila je $56,98 \pm 8,22$ godina. U premenopauzi je bilo 18 pacijentkinja (36%), a 32 pacijentkinje (64%) su bile u postmenopauzi. Polovinu ispitanica sa KE činile su one koje su jednom rađale (25 ili 50%). Među bolesnicama je bilo nulipara (11 ili 22%), kao i žena koje su imale 2 ili više porođaja (14 ili 28%). Prosečan broj porođaja kod pacijentkinja sa KE iznosio je $1,10 \pm 0,78$. Vrednosti indeksa telesne mase bolesnica sa KE kretale su se između 20 i 43 kg/m^2 , prosečno $32,12 \pm 6,08 \text{ kg/m}^2$ (Tabela 1).

Na osnovu prispelih postoperativnih histopatoloških rezultata, KE podeljen je u dve grupe: endometrioidni – tip I i neendometrioidni – tip II (papilarni serozni, mucinozni, *clear cell*, skvamozni, mešoviti i nediferencirani tip). U grupi gojaznih ispitanica, najzastupljeniji tip karcinoma je bio endometrioidni sa 70% (21 pacijentkinja), dok su svi ostali tipovi bili zastupljeni sa ukupno 30% (9 pacijentkinja). U grupi negojaznih ispitanica, endometrioidni tip karcinoma učestvovao je sa 45% (9 pacijentkinja), dok su ostali tipovi karcinoma bili zastupljeni sa 55% (11 pacijentkinja) (Tabela 2).

Ispitanice sa KE koje nisu gojazne ($\text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$) bile su, u proseku, starije 6 godina od gojaznih ispitanica sa istom bolešću. Razlika u godinama između normalno uhranjenih i gojaznih ispitanica sa KE je statistički signifikantna ($t=2,532$; $p=0,015$ $p < 0,05$).

Među gojaznim ispitanicama sa KE 13 pacijentkinja (43,3%) je bilo u premenopauzi, a 17 pacijentkinja (56,7%) je bilo u postmenopauzi. U grupi negojaznih ispitanica 5 pacijentkinja (25%) je bilo u premenopauzi i 15 pacijentkinja (75%) u postmenopauzi. Nema statistički signifikantne razlike pojavljivanja KE u odnosu na menopausalni status u obe ispitivane grupe. ($\chi^2=1,05$; $p=0,306$; $p > 0,05$ ili NS). Najveći broj ispitanica, kako gojaznih (16 ili 53,4%) tako i negojaznih (9 ili 45,0%), imale su po jedan porođaj. U grupi gojaznih ispitanica sa KE, 7 (23,3%) nije rađalo i 7 (23,3%) je imalo dva i više porođaja. Među negojaznim ispitanicama bilo je 4 (20%) koje nisu rađale i 7 (35%) koje su imale 2 i više porođaja. Prosečan broj porođaja kod gojaznih ispitanica sa KE iznosio je $1,03 \pm 0,76$, a kod ne-

Tabela 1. Karakteristike bolesnica sa karcinomom endometrijuma
Table 1. Characteristics of the patients with endometrial cancer

Karakteristike/Characteristics	Vrednosti/Values
Ukupan broj bolesnica <i>Total number of patients</i>	50
Životno doba (godine)/Age	
min-max	46–73
Xsr.±SD/Xave±SD	56,98±8,22
Menopausalni status (broj, %) <i>Menopausal status (number, %)</i>	
Premenopauza/Premenopause	18 (36,0)
Postmenopauza/Postmenopause	32 (64,0)
Paritet (broj, %)/Parity (number, %)	
Nisu rađale/Nulliparous	11 (22,0)
Jedan porođaj/single delivery	25 (50,0)
Više porođaja/Multiparous	14 (28,0)
Xsr.±SD/Xave±SD	1,10±0,78
BMI (kg/m^2)	
min-max	20,0–43,0
Xsr.±SD/Xave±SD	32,12±6,08

gojaznih $1,20 \pm 0,83$. Razlika u prosečnom broju porođaja po grupama nije statistički signifikantna. (Mann-Whitney U-test: $U=265,5$; $Z=-0,741$; $p=0,459$; $p > 0,05$ ili NS). Prosečna vrednost BMI među gojaznim ispitanicama sa KE iznosila je $36,23 \pm 3,79 \text{ kg/m}^2$, a u grupi negojaznih $25,95 \pm 2,56 \text{ kg/m}^2$ (Tabela 3). Između endometrioidnog i ostalih histopatoloških tipova KE postoji statistički signifikantna razlika u zastupljenosti u odnosu na telesnu težinu. U grupi gojaznih ispitanica endometrioidni tip KE je signifikantno više zastupljen

Tabela 2. Patohistološki tip karcinoma endometrijuma u odnosu na BMI (kg/m^2)

Table 2. Pathohistological type of endometrial cancer according to BMI (kg/m^2)

Patohistološki nalaz <i>Pathohistological finding</i>	BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ broj (%) – grupa A/ <i>number (%) – group A</i>	BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$ broj (%) – grupa B/ <i>number (%) – group B</i>	Ukupno/Total broj (%) <i>number (%)</i>
Endometrioidni <i>Endometrioid</i>	21 (70,0)	9 (45,0)	30 (60,0)
Neendometrioidni <i>Non-endometrioid</i>	9 (30,0)	11 (55,0)	20 (40,0)
Papilarni serozni <i>Papilar serous</i>	4 (13,3)	3 (15,0)	7 (14,0)
Mucinozni/Mucinous	2 (6,7)	2 (10,0)	4 (8,0)
<i>Clear cell</i>	1 (3,3)	2 (10,0)	3 (6,0)
Skvamozni/Squamous	1 (3,3)	2 (10,0)	3 (6,0)
Mešoviti/Mixed	1 (3,3)	1 (5,0)	2 (4,0)
Nediferencirani <i>Non-differentiated</i>	-	1 (5,0)	1 (2,0)
Svega/Total	30 (100,0)	20 (100,0)	50 (100,0)

u odnosu na neendometrioidni tip KE ($\chi^2=6,34$; $p=0,003$; $p < 0,05$). U grupi negojaznih ispitanica ta razlika ne postoji ($\chi^2=2,17$; $p=0,141$; $p > 0,05$ ili NS). U grupi gojaznih ispitanica, KE je ograničen samo na endometrijum u 2 slučaja (6,7%). U 18 slučajeva (60%)

Tabela 3. Poređenje kliničkih karakteristika bolesnica sa karcinomom endometrija u odnosu na gojaznost**Table 3.** Comparison of clinical characteristics of patients with endometrial carcinoma according to the presence of obesity

Karakteristike Characteristics	Gojazne (n=30) – grupa A/Obese (n=30) – group A	Negojazne (n=20) – grupa B/Non-obese (n=20) – group B	Statistička značaj- nost/Statistical significance
Životno doba (godine)/Age			
Xsr.±SD/Xave±SD	54,70±7,54	60,40±8,18	p<0,05*
Menopauzalni status (broj, %)/Menopausal status (number, %)			
Premenopauza	13 (43,3)	5 (25,0)	NS**
Postmenopauza	17 (56,7)	15 (75,0)	NS**
Paritet (broj, %)/Parity (number, %)			
Nisu radale	7 (23,3)	4 (20,0)	NS**
Nulliparous			
Jedan porodaj	16 (53,4)	9 (45,0)	NS**
Single delivery			
Više porodaja	7 (23,3)	7 (35,0)	NS**
Multiparous			
Xsr.±SD/Xave±SD	1,03±0,76	1,20±0,83	NS**
BMI (kg/m ²)			
Xsr.±SD/Xave±SD	36,23±3,79	25,95±2,56	p<0,05*

* Postoji statistička značajnost/There is a statistical significance

**Nema statističke značajnosti/There is no statistical significance

tumor infiltrira manje od 50% debljine miometrija, a u 10 slučajeva (33,3%) infiltracija tumorskim procesom je veća od 50% debljine miometrija. U grupi negojaznih ispitanica nije bilo slučajeva da je tumor bio lokalizovan samo u endometriju. U 4 slučaja (20%) tumor je infiltrirao manje od 50% debljine miometrija, a u 16 slučajeva (80%) infiltracija tumorskog procesa bila je veća od 50% debljine miometrija. Dubina infiltracije miometrija manja od 50% debljine je statistički značajno češća u grupi gojaznih ispitanica ($\chi^2=8,68$; $p=0,003$; $p<0,05$), a infiltracija miometrija veća od 50% debljine statistički je značajno češća u grupi negojaznih ispitanica ($\chi^2=7,67$; $p=0,003$; $p<0,05$). U grupi gojaznih ispitanica, najveći broj KE čini dobro diferentovani KE sa 26 slučajeva (86,7%). Srednje i slabo diferentovani KE nađen je u 4 slučaja (13,3%). U grupi negojaznih ispitanica, dobro diferentovani KE bio je u 4 slučaja (20%), srednje diferentovan u 9 slučajeva (45%), a slabo diferentovan KE u 7 slučajeva (35%). Dobro diferentovani KE statistički je znatno češći u grupi gojaznih ispitanica ($\chi^2=6,77$; $p=0,004$; $p<0,05$). Slabo diferentovani KE statistički je znatno češći u grupi negojaznih ispitanica ($\chi^2=6,21$; $p=0,003$; $p<0,05$). Zastupljenost srednje diferentovanog KE nije statistički značajna, bez obzira na veću zastupljenost u grupi negojaznih ispitanica (9 ili 45%) u odnosu na grupu gojaznih ispitanica (3 ili 10%), ($\chi^2=2,17$; $p=0,141$; $p>0,05$).

Nuklearni gradus tumora određivan je u 29 slučajeva (18 u grupi gojaznih ispitanica i 11 u grupi negojaznih). Najčešće je zastupljen nuklearni gradus 2 (NG₂) i to u obe grupe (9 odnosno 50% u grupi gojaznih i 7 odnosno 63,6% u grupi negojaznih). Porast nuklearnog gradusa tumora nije praćen statistički značajnim

promenama prevalencije gojaznosti kod bolesnica sa KE (χ^2 test za trend=0,046; $p=0,831$; $p>0,05$ ili NS).

U grupi gojaznih ispitanica, najveći broj slučajeva – 22 (73,4%) bio je u I stadijumu bolesti prema kriterijumima Internacionalne federacije za ginekologiju i opstetriciju (FIGO). Sa porastom stadijuma bolesti znatno se smanjuje broj slučajeva (7 ili 23,3% u II stadijumu i 1 ili 3,3% u III stadijumu). U grupi negojaznih ispitanica najveći broj slučajeva je bio u II stadijumu bolesti (10 ili 50%). U I i III stadijumu broj slučajeva je bio približno isti (6 ili 30% i I stadijumu i 4 ili 20% u III stadijumu). U grupi gojaznih ispitanica, broj obolelih u I stadijumu bolesti je statistički znatno viši u odnosu na broj obolelih u II i III stadijumu ($\chi^2=8,19$; $p=0,003$; $p<0,05$). U grupi negojaznih ispitanica ukupan broj obolelih u višim stadijumima bolesti (II i III stadijum) statistički je znatno viši u odnosu na broj obolelih u I stadijumu ($\chi^2=7,73$; $p=0,004$; $p<0,05$). Broj gojaznih ispitanica u I stadijumu bolesti statistički je znatno veći u odnosu na broj negojaznih ispitanica u istom stadijumu, dok je broj negojaznih ispitanica u II stadijumu bolesti statistički veći u odnosu na gojazne ispitanice ($\chi^2=8,71$; $p=0,003$; $p<0,05$) (Tabela 4).

Diskusija

Karcinom endometrija je jedan od vodećih uzroka obolevanja od malignih tumora ženskih genitalnih organa u svetu. Stopa KE izračunava se na 100 000 žena i nije korigovana u odnosu na varijabilni deo ženske populacije koji je imao histerektomiju i nije mogao da oboli od KE. Stopa KE raste za 20% kada se ova korekcija uzme u obzir. Visoka incidencija KE javlja se u prisustvu anovulatornih stanja i neoponiranog estrogena. Gojaznost, infertilitet, hirzutizam, dijabetes, hipertenzija i hiperlipidemija često su odgovorni za opštu zainteresovanost za takve pacijente [10,11]. Naročita pažnja posvećuje se gojaznosti kao značajnom faktoru rizika za mnoga oboljenja, uključujući i KE. Patofiziološki mehanizam kojim gojaznost povećava rizik od obolevanja zasniva se na povećanom nivou serumskog estrogena bez suprostavljenog (nedostajućeg) progesterona. Povećan nivo endogenog estrogena nastaje kao posledica povećane konverzije androstendiona u estron u masnom tkivu i sniženog nivoa seks hormonvezujućeg globulina (SHBG). U nedostatku progesterona, neoponirani estrogen stimuliše ćelijsku proliferaciju, što uslovljava hiperplaziju endometrija i potencijalni nastanak karcinoma [12]. Gojaznost ima visoku udruženost sa tom činjenicom. Brinton i saradnici pokazali su da BMI veći od 32 kg/m² uvećava rizik obolevanja četorostruko, a BMI veći od 35 kg/m² šestostruko. Posebna pažnja posvećena je ženama sa androidnim tipom gojaznosti ili sa nagomilavanjem masnog tkiva u području trbuha i grudnog koša. Zapaženo je da je kod njih nivo periferno nastalog estrogena znatno viši nego kod žena sa ginekoidnim tipom gojaznosti ili sa posebnim nagomilavanjem masnog tkiva u nivou kukova, bedara i gluteusa [13–15]. Parazzini i saradnici pokazali su da je rizik obolevanja od KE, kod gojaznih žena,

Tabela 4. Poređenje kliničko-histopatoloških parametara između gojaznih i negojaznih bolesnica sa karcinomom endometrijuma**Table 4.** Comparison of clinical-histopathological parameters between obese and non-obese patients with endometrial carcinoma

Karakteristike tumora <i>Tumor characteristics</i>	Gojazne (n=30) – grupa A/ <i>Obese (n=30) – group A</i>	Negojazne (n=20) – grupa B/ <i>Non-obese (n=20) – group B</i>	Statistička značajnost <i>Statistical significance</i>
Histološki tip tumora (broj, %)/ <i>Histological type of tumor (number, %)</i>			
Endometrioidni <i>Endometrioid</i>	21 (70,0)	9 (45,0)	NS**
Neendometrioidni <i>Non-endometrioid</i>	9 (30,0)	11 (55,0)	NS**
	p<0,05	NS**	
Dubina invazije miometrijuma/ <i>Thickness of myometrial invasion</i>			
Ograničen na endometri- jum/ <i>Limited to endometri- um</i>	2 (6,7)	-	
Infiltrira <50% debljine miometrijuma/ <i>Infiltrates <50% of myometrium</i>	18 (60,0)	4 (20,0)	p<0,05*
Infiltrira >50% debljine miometrijuma/ <i>Infiltrates >50% of myometrium</i>	10 (33,3)	16 (80,0)	p<0,05*
Stepen histološke diferencijacije/ <i>Level of histological differentiation</i>			
dobro diferentovan (G ₁) <i>high-differentiated (G₁)</i>	26 (86,7)	4 (20,0)	p<0,05*
srednje diferentovan (G ₂) <i>Moderately differentiated (G₂)</i>	3 (10,0)	9 (45,0)	p<0,05*
slabo diferentovan (G ₃) <i>low-differentiated (G₃)</i>	1 (3,3)	7 (35,0)	p<0,05*
Nuklearni gradus tumora <i>Nuclear tumor grade</i>			
	(n=18)	(n=11)	
NG ₁	5 (27,8)	2 (18,2)	NS**
NG ₂	9 (50,0)	7 (63,6)	NS**
NG ₃	4 (22,2)	2 (18,2)	NS**
Patološki stadijumi bolesti (FIGO)/ <i>Pathological stages of the disease (FIGO)</i>			
Ia,b,c	22 (73,4)	6 (30,0)	p<0,05*
IIa,b	7 (23,3)	10 (50,0)	p<0,05*
IIIa,b,c	1 (3,3)	4 (20,0)	
IVa,b	0	0	

* Postoji statistička značajnost/*There is a statistical significance***Nema statističke značajnosti/*There is no statistical significance*

devet puta veći nego kod negojaznih. Takođe je uočeno da kolebanja telesne težine, primenom neadekvatnih dijetarnih režima, ne umanjuju rizik od obolevanja, a da se rizik povećava vraćanjem u stanje gojaznosti [16].

KE je bolest žena starijeg životnog doba. Prosečna starost obolelih kreće se u rasponu 55–65 godina. Preko 85% slučajeva nastaje kod žena koje su napunile 50 godina života ili su starije. Svega 2,1–5% obolelih su mlađe od 40 godina. Što je vreme javljanja KE ranije, a naročito ako se on javi pre 40. godine života, obično je udružen sa hroničnom gojaznošću i/ili anovulacijom [17–19]. Nekoliko studija je ispitalo korelaciju između starosti pacijentkinja i ishoda bolesti. Quinn i saradnici, Yamazawa i saradnici i Gitsh i saradnici pokazali su da mlađe pacijentkinje sa KE imaju bolju prognozu nego one starije. Njihova tvrdnja se bazira na činjenici da je kod takvih pacijentkinja na-

stanku KE prethodila hiperplazija endometrijuma, a da se na nju nadovezuje karcinom sa dobrom kliničkom prognozom [20–22]. Evans-Metcalf i saradnici i Tran i saradnici tu činjenicu demantuju i tvrde da godine starosti nemaju značaja u proceni kliničkih karakteristika i prognoze bolesti [23,24].

Dobro poznati faktor rizika za KE je nuliparitet i menopauzalni status. Podaci iz literature nedvosmisleno ukazuju da su nulipare (žene koje su jednom rađale) u povišenom riziku za obolevanje kao i žene sa ranom menarhom i kasnom menopauzom [25,26]. Nuliparitet povezan sa infertilitetom od većeg je značaja za obolevanje od nulipariteta bez propratnog infertiliteta (udate nerotkinje u odnosu na neudate) [27]. Posebno je značajna udruženost infertiliteta sa sindromom policistističnih jajnika (PCOS) i premenopauzalnog javljanja KE. Različiti poremećaji opisuju se u sklopu PCO sindroma. Gojaznost, infertilitet, insulinska rezistencija, hiperandrogenizam i hronična anovulacija su najznačajnije [27,28].

Rana menarha (pre 12. godine) i kasna menopauza (posle 50. godine) direktno su povezani sa rizikom od nastanka KE. Ovaj rizik znatno se povećava ukoliko su ove kliničke karakteristike udružene sa gojaznošću [29–32].

Određeni broj istraživanja pokušao je da poveže gojaznost sa patohistološkim tipom KE [33,34]. Izvesni autori predlažu da se KE klasifikuje u dve patohistološke grupe. U prvoj grupi se nalazi endometrioidni tip niskog stepena malignosti (tip I), a u drugoj endometrioidni tip visokog stepena malignosti (papilarni serozni, mucinozni, *clear cell*, skvamozni, mešoviti i nediferencirani tip) (tip II). Tip I karcinoma je karakterističan za žene u premenopauzi i postmenopauzi, često povezan sa izlaganjem neoponiranom estrogenu i prisustvom hiperplazije endometrijuma. Ima minimalnu ili veoma sporu invaziju u miometrijum, dobru histološku diferenciranost i prognozu. Najčešće se javlja kod gojaznih žena. Tip II karcinoma se javlja kod starih postmenopauzalnih žena, nije udružen sa povećanim izlaganjem estrogenima, ima brzu penetrantnost kroz miometrijum, javlja se na atrofičnom endometrijumu, srednje i slabe je histološke diferenciranosti i znatno lošiju prognozu. Karakterističan je za mršave ili normalno uhraњene žene. Endometrioidni tip karcinoma – tip I je zastupljen sa 90% u odnosu na 10% neendometrioidnih karcinoma – tip II [35–38]. Patohistološke karakteristike KE imaju znatan udeo u proceni daljeg toka bolesti [39,40].

Zaključak

Gojaznost predstavlja hronično oboljenje koje može dovesti do ozbiljnih medicinskih komplikacija koje umanjuju kvalitet života i skraćuju njegovu dužinu, a čije lečenje ima visoku cenu. Gojazne osobe imaju veći morbiditet i mortalitet. Hipertenzija, kardiovaskularna i cerebrovaskularna oboljenja, hiperholesterolemija, dijabetes, holeritijaza i psihički poremećaji samo su neka od oboljenja uslovljena gojaznošću. Karcinom endometrijuma koji je zastupljen kod gojaznih žena najčešće je

endometrioidni tip I, sa sporom i malom invazijom u miometrijum, histološkog gradusa I, nuklearnog gradusa II u FIGO I stadijumu bolesti. Kod negojaznih žena češći je neendometrioidni tip karcinoma – tip II, sa brzom i većom invazijom u miometrijum, histološkog gradusa II i III, nuklearnog gradusa II, u FIGO II stadijumu bolesti. Uprkos svim rizicima koju gojaznost

nosi sa sobom, dostupne činjenice i podaci iz literature ukazuju i potvrđuju da gojazne žene koje su obolele od karcinoma endometrijuma imaju tumor koji svojim histološkim, biološkim i kliničkim karakteristikama obezbeđuje bolju prognozu, veće petogodišnje preživljavanje pa čak i potpuno izlječenje.

Literatura

1. Sankaranarayanan R, Ferlay J. Worldwide burden of gynecological cancer: the size of the problem. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2006;20:207-25.
2. Bray F, dos Santos S, Moller H, Weiderpass E. Endometrial cancer incidence trends in Europe: underlying determinants and prospects for prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1132-42.
3. Kurman RJ, Zaino RJ, Norris HJ. Endometrial carcinoma. In: Kurman RJ, ed. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. 5th ed. New York: Springer; 2002. p. 439-86.
4. Cust A, Kaaks R, Friedenreich C, Bonnet F, Laville M, Tjonneland A et al. Metabolic syndrome, lipoprotein and glucose levels, and endometrial cancer risk in the European Prospective Investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Endocr Relat Cancer* 2007;14:755-67.
5. Papadia A, Ragni N, Salom EM. The impact of obesity on surgery in gynecological oncology: a review. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:944-52.
6. Trentham-Dietz A, Nichols HB, Hampton JM, Newcomb PA. Weight change and risk of endometrial cancer. *Int J Epidemiol* 2006;35(1):151-8.
7. Pavelka J, Ben-Shachar I, Fowler J, Ramirez N, Copeland L, Eaton L, et al. Morbid obesity and endometrial cancer: surgical, clinical and pathologic outcomes in surgically managed patients. *Gynecol Oncol* 2004;95:588-92.
8. Anderson B, Connor J, Andrews J, Davis C, Buller R, Sosrosky J. Obesity and prognosis in endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1171-9.
9. Chia VM, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Hampton JM. Obesity, diabetes, and other factors in relation to survival after endometrial cancer diagnosis. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:441-6.
10. Soliman P, Oh J, Schmeler K, Sun C, Slomovitz B, Gershenson D, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005;105:575-80.
11. Schmeler K, Soliman P, Sun C, Slomovitz B, Gershenson D, Lu K. Endometrial cancer in young, normal-weight women. *Gynecol Oncol* 2005;99:288-392.
12. Čurčić A, Đurđević S, Mihaldžić-Tubić S, Mladenović-Segedi Lj, Maksimović M. Ultrazvučna detekcija endometrijalne tečnosti kod žena u postmenopauzi. *Med Pregl* 2009;62(7-8):337-41.
13. Munstedt K, Grant P, Woenckhaus J, Roth G, Tinneberg HR. Cancer of the endometrium: current aspects of diagnostics and treatment. *World J Surg Oncol* 2004;2:24.
14. Xu WH, Matthews C, Xiang YB, Zheng W, Ruan ZX, Cheng JR, et al. Effect of adiposity and fat distribution on endometrial cancer risk in Shanghai women. *Am J Epidemiol* 2005;161:939-47.
15. Weiss J, Saltzman B, Doherty J, Voigt L, Chen C, Beresford S, et al. Risk Factors for the incidence of endometrial cancer according to the aggressiveness of disease. *Am J Epidemiol* 2006;164:56-62.
16. Friberg E, Mantzoros C, Wolk A. Diabetes and risk of endometrial cancer: a population-based prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:276-80.
17. Soliman P, Wu D, Tortorelo-Luna G, Schmeler K, Slomovitz B, Bray M. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. *Cancer* 2006;106:2376-81.
18. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1531-43.
19. Čurčić A, Đurđević S, Mladenović-Segedi Lj, Grujić Z, Višnjevac N. Ultrazvučni skrining karcinoma endometrijuma kod žena u postmenopauzi bez simptoma. *Med Pregl* 2009;62(5-6):263-7.
20. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Benzi G, Chiaffarino F, et al. Role of reproductive factors on the risk of endometrial cancer. *Int J Cancer* 1998;76:784-6.
21. Hinkula M, Pukkala E, Kyyronen P, Kauppila A. Grand multiparity and incidence of endometrial cancer: a population-based study in Finland. *Int J Cancer* 2002;98:912-5.
22. Anderson MC, Robboy SJ, Russell P, Morse A. Endometrial carcinoma. In: Robboy SJ, Anderson MC, Russell P. *Pathology of the female reproductive tract*. London: Churchill Livingstone; 2002. p. 331-59.
23. Xu WH, Xiang YB, Zheng W, Zhang X, Ruan ZX, Cheng JR, et al. Weight history and risk of endometrial cancer among Chinese women. *Int J Epidemiol* 2006;35:159-66.
24. Webb P. Commentary: Weight gain, weight loss, and endometrial cancer. *Int J Epidemiol* 2006;35:166-8.
25. Brinton L, Sakoda L, Frederiksen K, Sherman M, Kjaer S, Graubard B, et al. Relationships of uterine and ovarian tumors to pre-existing chronic conditions. *Gynecol Oncol* 2007;107:487-94.
26. Alektiar KM, McKee A, Lin O. The significance of the amount of myometrial invasion in patients with stage IB endometrial carcinoma. *Cancer* 2002;95:316-21.
27. Prat J. Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Hum Pathol* 2004;35:649-62.
28. Sakuragi T, Haeryama H, Todo Y, Yamada H, Yamamoto R, Fujino T. Prognostic significance of serous and clear cell adenocarcinoma in surgically staged endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:311-16.
29. Shouten LJ, Goldbohn RA, van der Brandt PA. Anthropometry, physical activity, and endometrial cancer risk: results from Netherlands cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1635-8.
30. Creasman WT, Kohler MF, Odicino F. Prognosis of papillary serous, clear cell, and grade 3 stage I carcinoma of endometrium. *Gynecol Oncol* 2004;95:593-6.
31. Sutton GP, Brill L, Michael H. Malignant papillary lesions of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1987;27:294-304.
32. Aquino-Persons C, Lim P, Wong F. Papillary serous and clear cell carcinoma limited to endometrial curetting in FIGO stage Ia and Ib endometrial adenocarcinoma: treatment implications. *Gynecol Oncol* 1998;71:83-6.

33. Abeler VM, Vergote IB, Kjørstad KE. Clear cell carcinoma of the endometrium: prognosis and metastatic patterns. *Cancer* 1996;78:1740-7.

34. Ball HG, Elkadry EA. Endometrial cancer: current concepts and management. *Surg Oncol Clin North Am* 1998;7:271-84.

35. Quinn MA, Kneale BJ, Fortune DW. Endometrial carcinoma in premenopausal women: a clinicopathological study. *Gynecol Oncol* 1985;20:298-306.

36. Gitsch G, Hanzal E, Jensen D, Hacker NF. Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger. *Obstet Gynecol* 1995;85:504-8.

37. Evans-Metcalf ER, Brooks SE, Reale FR, Baker SP. Profile of women 45 years of age and younger with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1998;91:349-54.

38. Tran BN, Connell PP, Waggoner S, Rotmensch J, Mundt AJ. Characteristics and outcome of endometrial carcinoma patients age 45 years and younger. *Am J Clin Oncol* 2000;23:476-80.

39. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twigg LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, et al. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1317-25.

40. Everett E, Tamimi H, Greer B. The effect of body mass index on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2003;90:150-7.

Summary

Introduction

In most developed countries, endometrial cancer appears as most frequent invasive neoplasm of genital tract. Obesity is one of most important risk factors. Aim of study was to establish characteristics endometrial cancer in obese women.

Material and methods

The study included 50 surgically treated women with endometrial cancer. According body mass index they were divided into two groups – group A (30 obese women), group B (20 non-obese women).

Results and Discussion

Non-obese women with endometrial cancer are statistically significantly older than obese. Menopausal status, parity are not statistically significant. The obese group most frequently includes endometrioid type of tumor, while non-obese group most frequently includes non-endometrioid types of endometrial cancer. Over 50% thick myometrial invasion is statistically more frequent in non-obese

group than in obese group. In obese group, less than 50% thick myometrial invasion, is statistically significant in comparison to non-obese group. High-differentiated endometrial cancer (G₁) is statistically significantly more present in obese women than non-obese. Low-differentiated endometrial cancer is statistically more frequent in non-obese women than in obese. Most frequent in both groups is NG₂. According to FIGO stage I, disease is statistically significantly more frequent in obese group than in non-obese. In non-obese group, total number of diseased in higher stages (II and III) is statistically significantly higher than in stage I.

Conclusion

Endometrial cancer present in obese women is mostly endometrioid type I, with slow myometrial invasion, with histological grade I, nuclear grade II in FIGO stage I of disease. In non-obese women, non-endometrioid cancer – type II is more frequent, with faster myometrial invasion, histological grade II and III, nuclear grade II, in FIGO stage II of disease.

Key words: Endometrial Neoplasms + classification; Endometrial Neoplasms + pathology; Obesity; Female; Menopause; Body Mass Index

Rad je primljen 7. IV 2009.

Prihvaćen za štampu 29. IV 2009.

BIBLID.0025-8105.(2010):LXIII:9-10:709-714.

Medicinski fakultet, Beograd
Institut za epidemiologiju¹
Institut za higijenu i medicinsku ekologiju²

Stručni članak
Professional article
UDK 616-022:614.2]-057.875
DOI: 10.2298/MPNS1010715M

ZNANJE STUDENATA MEDICINE O BOLNIČKIM INFEKCIJAMA

MEDICAL STUDENTS' KNOWLEDGE ABOUT HOSPITAL INFECTIONS

Ljiljana MARKOVIĆ-DENIĆ¹, Jadranka MAKSIMOVIĆ¹, Gorica SBUTEGA-MILOŠEVIĆ²,
Isidora SBUTEGA¹ i Miloš MAKSIMOVIĆ²

Sažetak – Cilj rada je bio da se utvrde razlike u nivou znanja o bolničkim infekcijama između studenata koji su studirali po starom i novom sistemu obrazovanja. Sprovedene su dve studije preseka na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Epidemiološki upitnik bio je podeljen 2000. godine studentima koji su pohađali nastavu po starom, a 2007. godine studentima koji studiraju po novom nastavnom programu prema Bolonjskoj deklaraciji. Upitnik je popunilo 79,8% studenata koji su studirali po starom i 71,9% studenata po novom programu. Studenti koji pohađaju nastavu po novom programu znali su više o definicijama bolničkih infekcija ($p < 0,001$), njihovim rezervoarima ($p < 0,05$), endogenom poreklu prouzrokovača ($p < 0,001$), etiologiji ($p < 0,001$), putevima prenošenja ($p < 0,001$) i prevenciji ($p < 0,001$). To je verovatno posledica ranijeg sticanja znanja iz ove oblasti u okviru predmeta Epidemiologija i kliničke prakse od početka studija. Rezultati istraživanja ukazuju na značaj edukacije studenata medicine o bolničkim infekcijama i njihovoj prevenciji još na početku studiranja.

Cljučne reči: Studenti medicine; Mladi ljudi; Bolničke infekcije; Znanje; Upitnici

Uvod

Bolnička (intra-hospitalna ili nozokomijalna) infekcija (BI) jeste infekcija nastala kod pacijenata i osoblja u bolnici ili nekoj drugoj zdravstvenoj ustanovi [1]. Širom sveta, bolničke infekcije i dalje predstavljaju značajan zdravstveni, ekonomski i socijalni problem. Njihova učestalost u razvijenim zemljama iznosi 5–10%, dok je mnogo viša u zemljama u razvoju ili zemljama koje su tek nedavno uspostavile nadzor nad BI [2,3]. Najznačajniji rezervoari BI su bolničko osoblje, pacijenti i bolnička sredina. Studenti medicine, kao i drugi zdravstveni radnici, pored toga što su često izvor BI i sami mogu biti izloženi infekciji usled nedovoljnog znanja i iskustva u kliničkim procedurama i prevenciji BI. Novi nastavni program prema Bolonjskoj deklaraciji, to jest Evropskom sistemu akumulacije i prenosa bodova [4], uveden je na Medicinski fakultet u Beogradu školske 2004/2005. godine. Po njemu, studenti imaju delimično iskustvo u radu na klinici (preko predmeta Osnovi kliničke prakse i Prva pomoć) od početka studija, a predmet Epidemiologija, u okviru kog imaju i nastavu o BI, slušaju na II godini studija. Po starom programu, pre reforme kurikuluma, studenti su prve kontakte sa pacijentima imali u letnjem semestru III godine, a Epidemiologiju su slušali na IV godini studija [5]. Uvođenje novog nastavnog programa i edukacija o prevenciji BI od samog početka studija mogla bi studentima da pomogne u smanjenju rizika za profesionalno obolevanje od BI, kao i u prevenciji ovih infekcija.

Cilj rada je bio sagledavanje nivoa znanja studenata Medicinskog fakulteta u Beogradu o bolničkim infekcijama, kao i uočavanje razlika u nivou znanja studenata koji pohađaju studije po novom nastavnom

programu i onih koji su studirali po starom sistemu obrazovanja.

Materijal i metode

Sprovedene su dve studije prevalencije (preseka): jedna u januaru 2000. godine, a druga u januaru 2007. godine. U obe studije korišćen je isti epidemiološki upitnik koji su anonimno popunjavali studenti trećih godina studija medicine na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Upitnik je obuhvatao podatke o demografskim karakteristikama studenata, prethodno završenoj srednjoj školi, nivou znanja o bolničkim infekcijama (definicije, rezervoari zaraze, poreklo prouzrokovača, najznačajniji prouzrokovači, putevi prenošenja, mere prevencije) i prepoznavanju rizika po zdravstvene radnike.

U studiji prevalencije u 2000. godini, anketirani su studenti III godine medicine koji su pohađali studije po starom nastavnom programu. Anketiranje je izvršeno na kraju zimskog semestra, to jest anketirani su studenti na prekliničkim predmetima. Studija prevalencije u 2007. godini takode je obuhvatila studente III godine, ali one koji pohađaju nastavu po novom programu, to jest već delimično imaju praktično iskustvo u radu na klinici.

Poredio se nivo znanja o BI između studenata koji su pohađali nastavu po novom i starom nastavnom programu, a takode i u odnosu na prethodno završenu srednju školu.

U obradi podataka korišćene su metode deskriptivne statistike i analitičke statistike – neparametarskim χ^2 testom. Kompjuterska obrada podataka izvedena je pomoću primene softverskog paketa SPSS 8.0 for Windows (SPSS. Inc 1997).

Skraćenice

BI – bolničke infekcije
 CDC – Centar za prevenciju i kontrolu infekcija

Rezultati

Epidemiološki upitnik popunilo je i vratilo 79,8% (517/648) studenata u studiji prevalencije izvedenoj 2000. godine i 71,9% (271/377) studenata u studiji 2007. godine, tako da je ukupni broj anketiranih studenata obe generacije iznosio 788. Deskripcija ispitanika po nastavnom programu, polu, uzrastu i prethodno završenoj srednjoj školi data je u **Tabeli 1**.

Tabela 1. Osnovne demografske karakteristike studenata medicine starog i novog nastavnog programa

Table 1. Basic demographic characteristics of medical students having the old and new curriculum

Karakteristike Characteristics	Studenti medicine/Medical students		p
	Stari nastavni program Old curriculum	Novi nastavni program/New curriculum	
Pol: broj (%) / Gender : number (%)			
– muški/male	175 (33,8)	81 (29,9)	p>0,05
– ženski/female	342 (66,2)	190 (70,1)	
Starost (godine): X±SD*/Age (years)	22,5 ± 1,2	22,3 ± 1,1	p>0,05
Završena srednja škola: broj (%) Education level: number (%)			
- medicinska/secondary medical school	114 (22,1)	70 (25,8)	
- gimnazija/grammar school	403 (77,9)	201 (74,2)	p>0,05

*Standardna devijacija/*Standard deviation

Okolo dve trećine anketiranih studenata medicine (68,4%) bile su devojke. Nije bilo značajnih razlika ($\chi^2=0,3$; $p>0,05$) među polovima i po godinama starosti studenata treće godine ($\chi^2=0,2$; $p>0,05$) stare generacije i nove generacije. Takođe, nije bilo značajnih razlika u odnosu na prethodno završenu srednju školu.

Razlike u nivou znanja o bolničkim infekcijama između studenata medicine koji su pohađali nastavu po starom i novom nastavnom programu prikazane su u **Tabeli 2**.

Znatno više studenata medicine koji su slušali nastavu po novom programu ($\chi^2=60,0$; $p<0,001$) znalo je šta su to BI prema danas važećim definicijama ovih infekcija. Oni su i uspešnije odgovorili na pitanje o najznačajnijim rezervoarima BI (koji mogu biti sami pacijenti, zdravstveni radnici i neživa sredina) ($\chi^2=7,7$; $p<0,05$).

Takođe, uočena je statistički značajna razlika između studenata koji su pohađali nastavu po novom i starom nastavnom programu o mogućem endogenom poreklu BI ($\chi^2=11,7$; $p<0,001$). Studenti koji su imali nastavu po novom programu smatrali su u većem procentu (77,2%) da BI mogu nastati od endogene flore pacijenta. Bakterije, kao najznačajnije prouzrokovalače BI, označio je znatno veći procenat ispitanika ($\chi^2=28,2$; $p<0,001$) koji su studirali po novom programu.

Znatno veći broj studenata koji su pohađali nastavu po novom programu odgovorio je tačno da je kon-

Tabela 2. Nivo znanja studenata medicine o bolničkim infekcijama prema nastavnom programu

Table 2. Level of knowledge of medical students about hospital infections (HI) according to the curriculum

Varijable/Variable	Studenti medicine/Medical students		P
	Stari nastavni program Old curriculum	Novi nastavni program/New curriculum	
Broj (%) tačnih odgovora Number (%) of correct answers			
Definicije BI/HI definition	314 (62,2)	236 (88,7)	p<0,001
Rezervoar BI/HI reservoir	436 (84,5)	248 (91,5)	p<0,05
Endogeni prouzrokovalači BI Endogenous causes of HI	336 (65,4)	207 (77,2)	p<0,001
Etiologija BI/Etiology of HI	363 (70,9)	237 (87,8)	p<0,001
Kontakt – najvažniji put prenošenja BI/Contact – most important way to transmit HI	315 (61,6)	201 (74,4)	p<0,001
Higijena ruku – najvažnija mere prevencije BI/Hand hygiene – the most important preventive measures	85 (16,6)	159 (59,1)	p<0,001
Rizik za nastanak BI kod zdravstvenih radnika Risk for HI in sanitary workers	505 (97,7)	263 (97,4)	p>0,05

takt najčešći put prenošenja BI ($\chi^2=12,9$; $p<0,001$), kao i da je higijena ruku najznačajnija mera u prevenciji ovih infekcija ($\chi^2=147,9$; $p<0,001$).

Studenti medicine koji su pohađali nastavu po starom i novom nastavnom programu ne razlikuju se u mišljenju da postoji profesionalni rizik od BI za zdravstvene radnike ($\chi^2=0,06$; $DF=2$; $p>0,05$), to jest i jedni i drugi su u visokom procentu odgovorili da postoji takav rizik.

Znatno veći broj studenata (70,7%; $\chi^2=50,6$; $DF=2$; $p<0,001$) koji su imali nastavu po starom programu smatralo je da je potrebno da postoje u nastavnom programu detaljnija predavanja o BI i njihovoj prevenciji.

Diskusija

U poslednjih dvadesetak godina u razvijenim zemljama sveta smanjena je incidencija BI, zahvaljujući brojnim preventivnim merama. Veliki doprinos u shvatanju i rešavanju jednog dela problema BI dao je Program nadzora nad BI, preporučeno od Centra za prevenciju i kontrolu infekcija (CDC) iz Atlante [6], koji su, nakon bolnica u SAD, prihvatile uz manje ili veće modifikacije i mnoge druge zemlje. Ipak, BI se i dalje javljaju i u bolnicama razvijenih zemalja, pre svega zbog sve većeg broja pacijenata sa imunodeficijencijom, češćeg korišćenja invazivnih procedura, kao i zbog rezistencije pojedinih sojeva mikroorganizama na antibiotike. One predstavljaju naročito velik problem u zemljama u razvoju. Razloge za tako nešto sigurno treba potražiti u slabijoj materijalnoj situaciji ovih zemalja, što uslovljava nemogućnost primene mnogobrojnih mera prevencije i suzbijanja BI, kao i u nedovoljnoj edukaciji svih zdravstvenih radnika, među kojima velik značaj imaju i studenti medicine. Neophodno je da studenti medicine što ranije steknu

teorijsko i praktično znanje o rizicima za nastanak BI, kao i njihovoj prevenciji.

U našem istraživanju, studenti koji studiraju po novom programu, to jest koji su ranije stekli teorijsko znanje, a takođe već od prve godine studija imali kontakt sa pacijentima pokazali su veći nivo znanja nego studenti po starom programu. Oko 90% studenata po novom programu znalo je šta su to BI, prema definicijama koje su još sedamdesetih godina dvadesetog veka pripremili CDC, nešto kasnije i inovirali [7], a čiji se prevod već skoro desetak godina koristi i u našoj zemlji [1]. U približno istom procentu ovi studenti su poznavali najčešće rezervoare BI. Studenti po ranijem programu pokazali su manje znanje, posebno o definicijama BI. U sličnom istraživanju na Medicinskom fakultetu u Kragujevcu, kada se poredio nivo znanja o definicijama i rezervoarima BI [8] između mlađih, prekliničkih i starijih studenata (i jedni i drugi su studirali po nastavnom programu pre reforme u nastavi) pokazano je da studenti završnih godina imaju veće znanje o BI, verovatno stečeno tokom kliničke prakse.

Bolničke infekcije prema poretku mogu biti endogene (izazvane mikroorganizmima koji su deo normalne flore zdravih ljudi) i egzogene (izazvane prouzrokovateljima koji se prenose sa drugih bolesnika, bolničkog osoblja i posetilaca ili vode poreklo iz bolničke sredine). Najčešći prouzrokovaci BI su *Staphylococcus aureus*, zatim gram-negativne bakterije iz porodice *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*) kako u drugim, tako i u našoj zemlji [9–11]. O značaju endogene flore pacijenata znalo je 77,2% studenata koji su imali nastavu po novom programu i 65,4% njihovih kolega koji su završili studije po ranijem nastavnom programu. Studenti nove generacije su, takođe, češće nego njihove kolege koji su studirali po starom programu znali da navedu bakterije kao najčešće prouzrokovace BI. Očigledno je da je studentima nove generacije bilo svežije znanje iz mikrobiologije koju su polagali u istom ispitnom roku kada je vršeno anketiranje.

Najčešćim načinom transmisije BI smatra se kontakt putem ruku [12]. Skoro tri četvrtine studenata koji su pohađali nastavu po novom programu i 61,6% studenata koji su imali nastavu po starom programu

odgovorilo je tačno na ovo pitanje. Poznavanje najvažnijih puteva prenošenja BI značajno je zbog preduzimanja adekvatnih mera prevencije. Studenti koji su pohađali nastavu po novom programu su verovatno zbog toga pokazali i bolje poznavanje preventivnih mera. Ove razlike bi se mogle objasniti uvođenjem nastave iz Epidemiologije na drugu godinu studija, kao i iz Osnova kliničke prakse od početka studija. Istraživanje sprovedeno među studentima stomatologije takođe je pokazalo da studenti dosta znaju o putevima prenošenja BI i opštim merama prevencije, ali da malo znaju o zaštiti zdravstvenih radnika i mogućnostima za vakcinaciju [13]. U pregledu literature kojim je obuhvaćeno 37 radova o pridržavanju preporuka (tzv. compliance) o standardnim merama opreza koje predstavljaju osnovu za zaštitu zdravstvenih radnika od BI, iako su postojale internacionalne razlike, prihvatanje je bilo nedovoljno. Naglašeno je da je edukacija najvažnija mera za prevazilaženje ovog problema [14]. Približno isti broj studenata koji su pohađali nastavu po starom (97,7%) i novom programu (97,4%) na našem fakultetu je smatralo da postoji mogućnost infekcije zdravstvenog radnika na radnom mestu, posebno virusima koji se prenose putem krvi. Slični nivo znanja o rizicima po zdravstvene radnike u našoj sredini pokazali su i studenti fakulteta u Kragujevcu [8] i Prištini [15].

Očigledno je da su studenti po starom programu sagledali značaj BI, ali i svoje nedovoljno znanje o ovim infekcijama, jer su u mnogo većem procentu nego njihove kolege koje studiraju po novom programu smatrali da su potrebna dodatna predavanja o BI tokom studija. U nedavno objavljenoj studiji u Francuskoj [16] pokazano je da studenti medicine treba, pored teorijskog, da stiču i praktično znanje o BI i njihovoj prevenciji uz samog pacijenta. Na taj način će studenti, kao budući zdravstveni radnici, znati da rešavaju i epidemije bolničkih infekcija [17].

Zaključak

Rezultati istraživanja ukazuju na značaj edukacije studenata medicine o najvažnijim aspektima bolničkih infekcija i mogućnostima njihove prevencije još na početku njihovog studiranja.

Literatura

1. Drndarević D, Janković S. Bolničke infekcije: definicije. Beograd: Priručnik 1. Institut za zaštitu zdravlja Srbije "Dr Milan Jovanović-Batut"; 1998.
2. Pittet D, Allegranzi B, Storr J, Bagheri Nejad S, Dziekan G, Leotsakos A, et al. Infection control as a major World Health Organization priority for developing countries. *J Hosp Infect* 2008;68(4):285-92.
3. Lynch P, Pittet D, Borg MA, Mehtar S. Infection control in countries with limited resources. *J Hosp Infect* 2007;65(Suppl 2):148-50.
4. Đurić B. Evropski sistemi akumulacije i prenosa bodova. Nastavni planovi i programi. Beograd: Medicinski fakultet. Dostupno na URL: <http://www.med.bg.ac.yu/?sid=255>
5. Medicinski fakultet Beograd. Nastavni planovi i programi. Dostupno na URL: <http://www.med.bg.ac.yu/index.php?sid=271>
6. Jarvis WR. Benchmarking for prevention: the Centers for Disease Control and Prevention's National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system experience. *Infection* 2003;31 (Suppl 2):44-8.
7. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16(3):128-40.
8. Ilic M, Markovic-Denic L, Radojkovic A, Kocic S. Nivo znanja studenata Medicinskog fakulteta u Kragujevcu o bolničkim infekcijama. *Srp Arh Celok Lek*. 2003;131(3-4):168-72.
9. Chaberny IF, Sohr D, Ruden H, Gastmeier P. Development of a surveillance system for methicillin-resistant *Staphylococcus*

aureus in German hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28(4):446-52.

10. Loivukene K, Sepp E, Adamson V, Mitt P, Kallandi U, Otter K, et al. Prevalence and antibiotic susceptibility of *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae* in Estonian intensive care units in comparison with European data. *Scand J Infect Dis* 2006;38(11-12):1001-8.

11. Šuljagić V, Mirović V, Tomanović B. Nadzor nad pojedinim bakterijskim uzročnicima bolničkih infekcija u periodu rata i mira. *Vojnosanit Pregl* 2003;60(4):443-7.

12. Ostrovski B. Epidemiology of healthcare-associated infections. In: Jarvis WR, editor. *Hospital infections*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.

13. Galli MG, Tesaro M, Bianchi A, Consonni M. Evaluation of Milan University Dental Students' knowledge of health and hygiene risks related to clinical work. *Minerva Stomatol* 2006;55(6):391-400.

14. Gammon J, Morgan-Samuel H, Gould D. A review of the evidence for suboptimal compliance of healthcare practitioners to standard/universal infection control precautions. *J Clin Nurs* 2008;17(2):157-67.

15. Samardžić S, Simović T, Djordjević Z, Denić Lj. The level of knowledge of students of Medical faculty Pristina about nosocomial infections. Proceedings of 3rd international symposium on biocides in public health and 3rd International symposium on anti-sepsis, disinfection and sterilisation; 2002 June 10-15; Prčanj, Yugoslavia. Belgrade: Institute for disinfection and pest control; 2002. p. 173-6.

16. Tavalacci MP, Ladner J, Bailly L, Merle V, Pitrou I, Czernichow P. Prevention of nosocomial infection and standard precautions: knowledge and source of information among healthcare students. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29(7):642-7.

17. Čosić G, Stefanović S. Epidemije bolničkih infekcija u Vojvodini. *Med Pregl* 2008;61(1-2):5-10.

Summary

Introduction

The aim of this study was to show the differences in the knowledge level about hospital infections between medical students having studied according to the old and new education programs.

Material and methods

Two cross-sectional studies were conducted at the Faculty of Medicine in Belgrade, Serbia. The anonymous self-administered questionnaires were distributed to all third year students. In 2000, the students followed the "old" system of education, and in 2007 they followed the new curriculum according to the Bologna Process.

Results

The questionnaires were answered and returned by 79.8% of students who had the "old" education program and by 71.9% of students having a "new" curriculum. The latter students knew more about the definition of hospital infections ($p < 0.001$), their reservoirs ($p < 0.05$), the importance of endogenous reservoirs ($p < 0.001$), etiology ($p < 0.001$), transmission ($p < 0.001$) and pre-

vention ($p < 0.001$). A greater number of students studying according to the new program recognized that the contact was the most frequent mode of transmission ($p < 0.001$).

Discussion

The students with the new program of studies knew more about hospital infections. This difference may be attributed to the previous course in epidemiology and earlier clinical practice that covered these topics. Although all of the students stated they knew which mode of transmission was the most frequent, when asked in specific terms about the hand hygiene, the "new" curriculum students stated to have intermediate knowledge, and the "old" curriculum students showed a substantial lack of knowledge. It is important to increase their knowledge level and compliance with the hand hygiene.

Conclusion

The knowledge about hospital infections seems to have been improved by theoretical and practical sessions during early clinical training by the Bologna curriculum.

Key words: Students, Medical; Young Adult; Cross Infection; Knowledge; Questionnaires

Rad je primljen 1. IV 2009.

Prihvaćen za štampu 5.05.2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:9-10:715-718.

PRIKAZI SLUČAJEVA CASE REPORTS

Clinical Centre Kragujevac
Centre for Oncology and Radiology
Department of Radiotherapy

Prikaz slučaja
Case report
UDK 616.348-006.6-06:616.717.7/9
DOI: 10.2298/MPNS1010719V

OSTEOLYSIS OF HAND BONES DUE TO METASTATIC DEPOSITS FROM COLON CANCER – A CASE REPORT

*OSTEOLIZA KOSTIJU ŠAKE METASTATSKIM DEPOZITIMA KARCINOMA KOLONA – PRIKAZ
SLUČAJA*

Ljiljana VASIĆ

Summary – Despite the availability of an efficient screening protocol review, colon cancer is a leading health problem of the world population. At the time of diagnosis about 25% of cases have distant metastases. Distant metastases are most frequently metastases in the liver, lungs, brain, but they are rare in the bones. An early diagnosis of secondary deposits in the bones of the hand can be very difficult. The symptoms are subclinical or similar to other bone diseases. They appear in the advanced disease, and treatment is palliative. The treatment (radiotherapy, chemotherapy, surgery) is determined according to the general condition of the patient and the localization of the lesion. Radiotherapy can reduce tumor mass and reduce pain especially among patients with multiple lesions or inoperable ones. The aim of this paper was to: (1) present a case of secondary deposits of adenocarcinoma of the colon in the hand bones, (2) present the incidence, (3) give differential diagnoses and (4) describe the air treatment by unconventional regime of fractionation. The approach to the treatment of metastatic hands must be multi-disciplinary including an orthopedist, radiologist, oncologist and pathologist. It is important to know the importance of early recognition of these lesions.

Key words: Osteolysis; Hand Bones; Neoplasm Metastasis; Colonic Neoplasms; Diagnosis; Diagnosis, Differential; Incidence; Radiotherapy

Introduction

In spite of the availability of a highly effective screening protocol, colon cancer presents a leading health problem of the world population. In the United States there were 766,130 cases of colon cancer in men and 713,220 in women in 2009. Colon cancer is the third most common cancer, i.e. it accounts for 10% of the total number of cancer cases. This means it is right after prostate and lung cancer in men, and breast and lung cancer in women [1]. At the time of diagnosis, about 25% of the diagnosed cases are with extra lymphatic metastases [2].

There are two hypotheses that try to explain the mechanisms of metastasis: a mechanic-hemodynamic hypothesis and a „seed and soil” hypothesis. The mechanic-hemodynamic hypothesis correlates the anatomic distribution of lymph-vascular drainage with embolization of cancer cells of organs far from the tumor. This hypothesis implies that the liver is the most common site of metastasis, as far as the gastrointestinal tract organs are concerned, because carcinoma emboli carried by portal circulation stop at the first drainage organ – the liver. This theory was created by Ewing who believed that the knowledge of circulation mechanisms can reveal the most common sites of metastases. However, the venous and lymphatic drainage cannot always help to predict distant metastases localizations. Stephen Paget first proposed the „seed and

soil” theory in 1889. In an article published in *The Lancet*, Paget explained that metastatic cancer cells in a distant organ were like seed sown into soil. If the soil was suitable, the cells would grow, i.e. the carcinoma cells would continue to divide. Rare metastases in the spleen cannot be explained by the mechanic-hemodynamic theory, but Paget’s theory can provide grounds for molecular-biological investigation of the „soil” suitable for „seed germination”.

Extra lymphatic colon cancer metastases are the most common in the liver (78%), then in the peritoneum (29%) and lungs (20%), while they are extremely rare in the brain (8%), bones (3%) and adrenal glands (1%) [3]. Among bone metastases from colon cancer, metastases in bones of the hands are extremely rare (they account for only 0.0007-0.2% of all metastatic bone lesions), and in the literature these cases are described as case reports and not as case series [4–6].

An early diagnosis of secondary deposits in the hand bones can be very difficult. Symptoms are subclinical or similar to other bone diseases - tendosynovitis, monoarticular arthritis or low-intensity infections. On the other hand, a late diagnosis leads to a permanent disability and a lower quality of life.

The aim of this paper was to present a case report of osteolytic metastasis to the bones of the right hand in order to show doctors at different levels of health care how deceitful picture of metastasis development can be. Timely diagnosis and treatment prolongs pa-

Abbreviations

TRT	– transcutaneous radiotherapy
PH	– pathohistological
TNM	– Tumor-Nodes-Metastasis
CT	– Computed Tomography
Le	– Leukocytes
Er	– Erythrocytes
Hgb	– Hemoglobin
Tr	– Thrombocytes
SE	– Sedimentation
CEA	– Carcinomaembryonic antigen
CA	– Carbohydrate antigen

tients' life and prevents the loss of work ability. This paper also explains a non-standard fractionation regime in transcutaneous radiotherapy (TRT) used to provide a quick pain relief.

Case report

A 52-year-old patient was operated on because of ulcero-infiltrative adenocarcinoma of the sigma which was pathohistologically (PH) verified on a tissue sample taken by endoscopic biopsy on March 12th, 2007. The front resection with colorectal anastomosis was performed (TT stapler CEEA-31). This procedure was preceded by VI cycles of neoadjuvant chemotherapy FOLFOX-a 4. Based on PH findings and in accordance with TNM (Tumor-Node-Metastasis) staging, the disease stage was determined as p T4b N2 (10/17) Mx with negative marginal resection edges (R0) and lymph-angio invasion (L1, V1). At this point, IV cycles of adjuvant chemotherapy FOLFOX 4 were administered. Secondary deposits in the liver segments III and IV were detected by control CT (Computed Tomography) examination of the abdomen on June 26th, 2007; hence, a resection of these segments was performed on September 3rd, 2007. The patient had regular check ups.

However, the patient came for an unscheduled examination because of a swollen thumb on his right hand, increasing pain that had lasted for months, and difficulty in movement of proximal and distal joints of the hand that appeared a few weeks before the examination. During the examination the patient held his right hand in the forced position with flexed interphalangeal and metacarpophalangeal joints. There was a diffuse swelling of the thumb with hyperemic and tense skin. On the dorsomedial surface of the distal phalange of the thumb, there was a secondary effluence under the skin level with scarce sanguinolent secretion. The movement of the thumb joint (articulatio carpometacarpea and articulatio interphalangea) was minimal and painful.

The radiographic examination showed osteolysis of the base and corpus of the distal and complete proximal phalange of the right thumb. Bone rarefaction and attenuation in the cortex of the head of the distal end and metacarpal bone with attenuated compacta of the corpus with cystic rarefaction of the spongiosa were also noticed. A disruption in the continuity in the compacta of the second finger middle phalange on the right



Fig. 1. AP X-ray of the right hand with immobilisation device
Slika 1. Rendgenski AP snimak desne šake sa imobilizacionim sredstvom

hand was also observed (**Figure 1**). The biochemical findings at the moment of hospitalization on June 14th 2009 were: Le 3.6 (leukocytes, normal values range from 4.0-10.0 G/L), Er 4.58 (erythrocytes, normal values: 4.62 T/L), Hgb 146 (hemoglobin, normal values: 120-180 g/L), Tr 95 (thrombocytes, normal values: 100-450 G/L), SE 3/6 (sedimentation, normal values 3-8/6-16 mm), CEA 103.1 (carcinoembryonic antigen, normal values: less than 2.5 ng/ml), CA 19-9 54.1 (carbohydrate antigen 19-9, normal values: less than 37 U/mL). A biopsy of this radiographically described change was performed. The PH finding was: neoplastic sheets of adenocarcinoma infiltrating the compact tissue between bone trabeculae – acral metastasis. Following the examination performed by a consulting body consisting of an orthopedist, oncologist, radiologist and pathologist, it was decided that the treatment should be continued with palliative radiation therapy of affected bones.

TRT of secondary deposits of the right hand bones was administered with tumor dose (TD) 30 Gy given in 10 fractions, a single direct field per day, in two phases: in the first phase TD 20 Gy was given in 5 fractions, and in the second phase TD 10 Gy was given



Fig. 2. Clinical picture of the right hand after radiotherapy
Slika 2. Klinička slika nakon zračne terapije desne šake

en in 5 fractions. The lower boundary of the field was the radiocarpal joint (articulatio radiocarpea), and the upper boundary was the top of the distal end of the third finger distal phalange. The width of the field was determined with mediolateral diameter of the fingers in a position of moderate adduction. This position was determined with field simulation and an imprint in wax was taken so that the hand could be immobilized during irradiation. This position prevents development of interdigital radiodermatitis.

Immediately upon the completion of the treatment, the swelling of the right thumb was reduced and a crust was formed in the place where secondary efluorescence was present before the radiotherapy. The pain was less intense and there was no more need for a forced position. The patient regained the functional capability of the hand and movements of abduction and adduction of the thumb joint. There were no signs of acute radiodermatitis (Figure 2).

Discussion

The described clinical picture corresponds both to a picture of a metastatic disease and a clinical picture of osteomyelitis and rheumatic bone diseases. However, biochemical findings excluded the possibility of an inflammation, and evaluation of tumor marker values (CEA and CA 19-9) pointed to a progressive oncologic disease. The treatment began only after PH verification of the secondary deposits had been obtained.

There are many fractionation regimes of palliative TRT of bone secondary deposits [7]. In this case two fractions were delivered: in the first phase there was a higher dose per fraction (4 Gy), while in the second phase the dose per fraction was standard (2 Gy). This radiotherapy plan was chosen in order to accomplish an immediate analgesic effect with a higher dose, and to achieve sclerosis of the remaining bone tissue and prevent pathological fracture with a standard dose. A rapid improvement in the clinical picture, decrease in the pain intensity, and regaining of the functional capability of the right hand justified the chosen fractionation regime.

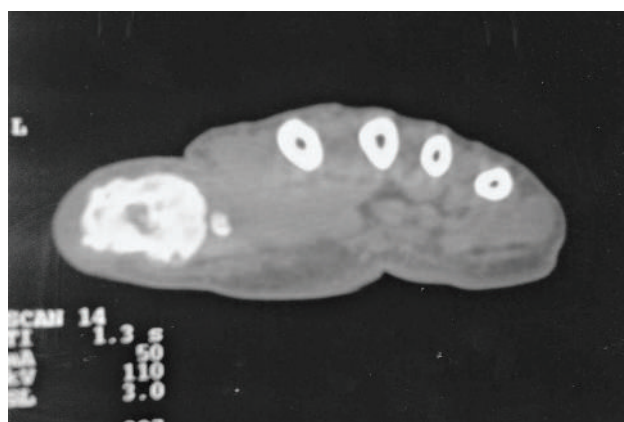


Fig. 3. Right hand CT scan four months after completing radiotherapy

Slika 3. CT nalaz desne šake četiri meseca nakon zračne terapije

Four months upon the completion of the radiotherapy treatment the patient had a CT examination of the right hand that revealed sclerosis of the remaining bone tissue which prevented the amputation of the thumb (Figure 3). The CT finding excluded the presence of secondary deposits on the other bones. There was a soft tissue edema that had developed as a result of small-diameter blood vessel sclerosis. The patient denied having pain and the function of the hand was regained. Therefore, given the CT finding, surgical intervention was not indicated (Figure 4).

This fractionation regime is also important in cases when a surgical amputation of an affected bone is being planned because it quickly reduces soft tissue swelling thus facilitating the surgeon's work. Furthermore, sclerosis of the blood vessels achieved with high doses per fraction prevents frequent complications of intra- and postoperative course.

The appearance of secondary deposits in long hand bones of this patient can be explained both by mechanic-hemodynamic theory and by the „seed and soil” theory because these bones are well vascularized due to the presence of the bone core, while the presence of numerous growth factors favors division of malignant cells.



Fig. 4. Clinical picture after four months of the right hand after completing radiotherapy

Slika 4. Klinička slika nakon četiri meseca od završetka zračne terapije

Conclusion

Although colon adenocarcinoma metastasis to the hand bones is extremely rare, it is not impossible; therefore, an early appearance of swelling, pain or dysfunction must be a signal for further clinical examinations in order to initiate timely treatment. Secondary deposits must be treated multidisciplinary in order to reduce disability in patients. Preoperative transcutaneous radiation therapy, besides analgesic effect, plays an important role in facilitating the surgeon's work decreasing the likelihood of developing surgical complications, if that kind of treatment is being planned. In this light, the use of nonstandard fractionation regimes is justified.

Literatura

1. Ozcanli H, Ozdemir H, Ozenci M, Soyuncu Y, Aydin AT. Metastatic tumors of the hand in three cases. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2005;39(5):445-8.
2. Hess KR, Varadhachary GR, Taylor SH, Raber MN, Lenzi R, Abbruzzese JL. Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer* 2006;106(7):1624-33.
3. Chung TS. Metastatic malignancy to the bones of the hand. *J Surg Oncol* 1983;24:99-102.
4. Healey JH, Turnbull AD, Miedema B, Lane JM. Acrometastases: a study of twenty-nine patients with osseous involvement of the hands and feet. *J Bone Joint Surg* 1986;68:734-6.
5. Athanasian EA. Bone and soft tissue tumors. In: Green DP, Hotchkiss RN, Pederson WC, editors. *Green's operative hand surgery*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1999. p. 2223-53.
6. Tripp P, Kuettel M. Radiation therapy for cancer pain management. In: De Leon-Casasola OA, editor. *Cancer pain: pharmacological, interventional and palliative care approaches*. Philadelphia: Saunders Elsevier Health Science; 2006. p. 465-78.

Sažetak

Uvod

Karcinom kolona je vodeća lokalizacija malignih neoplazmi u svetskoj populaciji, a poseban problem predstavlja veliki broj obolelih koji u trenutku dijagnostikovanja bolesti već ima udaljene metastaze. Metastaziranje karcinomskih ćelija se pokušava objasniti sa dve hipoteze: (1) mehaničko-hemodinamsko širenje limfo-vaskularnom drenažom u prvom drenažnom organu i (2) rast metastaskih ćelija u parenhimskom organu koji svojom humuralnom strukturom podstiče njihovu proliferaciju (teorija "semena i tla"). Metastatska bolest predstavlja heterogenu kategoriju jer se sekundarni depoziti mogu pojaviti u limfnim nodusima i ekstralimfatički - u bilo kom organu u telu. Najčešće ekstralimfatičke metastaze su u: jetri (78%), peritoneumu (29%), plućima (20%). Koštane metastaze karcinoma kolona lokalizovane u kostima šake su vrlo retke. Tihi i podmukli početak, razudjena, ali nedovoljno jasna klinička slika sekundarnih depozita u kostima šake, vrlo slična drugim koštanim oboljenjima, uzroci su kasnog postavljanja dijagnoze čime je lečenje vezano za trajni invaliditet bolesnika.

Prikaz slučaja

Bolesnik, lečen zbog karcinom sigme, javio se na vanredni kontrolni pregled zbog otoka palca desne ruke praćenog bolovima pri otežanim pokretima. Učinjenom grafijom uočena je osteoliza fa-

langi palca. Patohistološkim verifikacijom postavljena je dijagnoza akralne metastaze karcinoma kolona. Lečenje je nastavljeno palijativnom transkutanom zračnom terapijom lediranih kostiju nekonvencionalnim režimom frakcionisanja u prvoj fazi sa ciljem postizanja brzog analgetskog efekta, a u drugoj fazi, standardnim režimom, cilj je bila skleroza preostalog koštanog tkiva.

Diskusija

Neposredno nakon završetka zračnog tretmana smanjen je intezitet bola i vraćena funkcionalna sposobnost desne šake, a kontrolnim snimkom kompjuterizovanom tomografijom uočena je skleroza koštanog tkiva čime je isključena indikacija za hiruškom intervencijom. Pojava sekundarnih depozita u dugim kostima šake ovog bolesnika mogu da se objasne limfo-vaskularnom drenažom sa embolizacijom karcinomskih ćelija koštane srži, a prisustvo brojnih faktora rasta pogodovala je njihovoj deobi.

Zaključak

Navedeni modalitet transkune zračne terapije, iako nekonvencionalan, je opravdan jer je obezbedio brz analgetski efekat uz poboljšanje kvaliteta života bolesnika sprečavajući amputaciju. Takođe, on se može iskoristiti i u preoperativnoj pripremi smanjujući verovatnoću intraoperativnih komplikacija jer daje brzi efekat smanjenja otoka uz sklerozu krvnih sudova.

Ključne reči: Osteoliza; Kostni šake; Metastaze; Karcinom kolona; Dijagnoza; Diferencijalna dijagnoza; Incidenca; Radioterapija

Rad je primljen 23. IX 2009.

Prihvaćen za štampu 20. X 2009.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:9-10:719-722.

Medicinski fakultet Niš
Klinika za stomatologiju
Odeljenje za oralnu hirurgiju i maksilofacijalnu hirurgiju

Prikaz slučaja
Case report
UDK 616.211-006.6:617-007.844
DOI: 10.2298/MPNS1010723B

MIKROVASKULARNI SUBMENTALNI REŽANJ NADOGRAĐEN (PRELAMINIRAN) ORALNOM SLUZOKOŽOM U REKONSTRUKCIJI LATERALNOG DEFEKTA NOSA

MICROVASCULAR SUBMENTAL ISLAND FLAP PRELAMINATED WITH ORAL MUCOSA IN RECONSTRUCTION OF THE LATERAL DEFECT OF NOSE

Nikola BURIĆ, Dragan KRASIĆ, Zoran PESIĆ i Goran JOVANOVIĆ

Sažetak – Prikazano je iskustvo u rekonstrukciji lateralnog defekta nosa sa mikrovaskularnim submentalnim režnjem prethodno nadograđenim oralnom sluzokožom. Kod muškarca starosti 73 godine, radi uklanjanja bazocelularnog karcinoma kože perinazalne regije, prethodno su urađene dve neuspešne operacije. Posle radikalne ekscizije karcinoma (alae nasi, pars lateralis nasi et pars labialis superior) stvoren je defekt lateralnog dela nosa dimenzija 3x2 cm. Posle šest meseci, defekt je rekonstruisan slobodnim mikrovaskularnim režnjem (dimenzija 4x3 cm) koji je prethodno nadograđen sa unutrašnje strane oralnom sluzokožom. Nekroza dela režnja dimenzija 3 mm x 4 mm oko vrha nosa nastupila je 7. postoperativnog dana. Posle uklanjanja nekrotičnog dela, ostali deo režnja je pokazao vitalnost, uz dobar estetski i funkcionalni rezultat i nesmetano disanje pacijenta na rekonstruisanoj strani nosa. Mikrovaskularni submentalni režanj prethodno nadograđen oralnom sluzokožom može uspešno da se primenjuje u rekonstrukciji perinazalne regije.

Cljučne reči: Hirurški režanj; Rekonstruktive hirurške procedure; Karcinom nosa + hirurgija; Muškarac; Bazocelularni karcinom + hirurgija; Sluzokoža usne duplje; Mikrohirurgija + metode

Uvod

Danas, sa napretkom mikrohirurgije, postoperativni defekti lica nastali posle ablativne hirurgije tumora uspešno se rekonstruišu mikrovaskularnim režnjevima koji zadovoljavaju zahteve u pogledu dizajna, savitljivosti i elasticitetu tkiva, kao i boji i debljini rekonstruisanog tkiva [1]. Najčešće korišćeni mikrovaskularni režanj za ovaj tip rekonstrukcija jeste fasciokutan radijalni podlaktalni mikrovaskularni režanj [1]. Međutim, podizanje tkiva sa anatomskih regija koje su udaljene od lica predstavlja problem zbog komplikovanog hirurškog zahvata, potreba za dodatnim hirurškim timom, nepodudarnost tkiva mikrovaskularnog podlaktičnog režnja sa tkivom usne ili nosne šupljine (dlakavost režnja izaziva veliku neprijatnost pacijentu u smislu iritacije i nekontrolisanog rasta dlaka, zadržavanja hrane, bakterijske kolonizacije u folikulima dlaka). Zbog toga je uveden postupak nadogradnje, to jest prelaminacije fasciokutanog radijalnog podlaktičnog mikrovaskularnog režanja slobodnim mukoznim transplantatom, što je omogućilo da se poveća kvalitet transplantiranog tkiva za one anatomske defekte kojima pored kože nedostaje i mukoza [2].

Martin i saradnici prvi su upotrebili submentalni režanj u rekonstrukciji defekata lica [3]. Isti autori su primenili submentalni režanj kao mikrovaskularni režanj za rekonstrukciju defekata polovine lica [4]. Submentalni ostrvasti režanj zahvalan je tip režnja za rekonstrukcije jer zamenjuje tkiva koja su identična (lice i submentalna regija su identični u kvalitetu kože). Submentalni režanj ima konstantnu vaskularnu peteljku, koža režnja je elastična, a boja režnja odgovara koži lica, dok je postoperativni ožiljak sakriven mandibulom. Do danas i na osnovu nama dostupnih medi-

cinških podataka u engleskoj i srpskoj medicinskoj literaturi, nema podataka koji opisuju prelaminaciju submentalnog mikrovaskularnog režnja sa oralnom mukozom koji je upotrebljen za rekonstrukciju defekta lateralnog dela nosa.

U ovom radu opisujemo tehniku prelaminacije submentalnog mikrovaskularnog režnja sa oralnom sluzokožom i njegovu upotrebu u rekonstrukciji postoperativnog defekta polovine nosa koji je nastao posle ablativne hirurgije recidivirajućeg bazocelularnog karcinoma lateralnog dela nosa.

Prikaz slučaja

Pacijent star 73 godine primljen je u našu kliniku sa dijagnozom recidivirajućeg bazocelularnog karcinoma kože perinazalne regije (**Slika 1**). U prethodne tri godine, operisan je dvaput u drugoj ustanovi, ali je krajni rezultat bio recidiviranje karcinoma. Internistički nalaz i laboratorijske analize krvi i urina bili su u fiziološkim granicama. Kontrolni rendgen snimak facijalnog masiva nije pokazivao znake zahvaćenosti kosti lica. Posle preoperativne pripreme u opštoj endotrahealnoj anesteziji urađena je radikalna ekscizija (granica reza je bila 0,5 cm u makroskopski zdravom tkivu) bazocelularnog karcinoma lateralnog nosa zajedno sa delom gornje usne i nazolabijalnog sulkusa (**Slika 2**). Hirurški uzorak je poslat na histopatološku verifikaciju uz prethodno mapiranje ekscidiranog karcinoma. Ivice defekta zatvorene su mukodermalnim šavovima, a nos je istamponiran privremeno jodoform gazom. Patohistološka analiza ekscidiranog bazocelularnog karcinoma pokazala je da su ivice reza urađene u makroskopski i mikroskopski zdravom tkivu. Pacijent je otpušten na kućno lečenje trećeg postope-



Slika 1. Bazoceleularni karcinom koji je zahvatio polovinu nosa
Fig. 1. Basal cell carcinoma involving right hemi-nose

rativnog dana, uz napomenu da se redovno javlja na kontrole sledećih šest meseci. Posle šest meseci, pacijent je primljen u našu kliniku radi rekonstruktivne operacije lateralnog defekta nosa veličine 3x2 cm koja je podrazumevala postupak prelaminacije, to jest nadogradnje mikrovaskularnog submentalnog reznja oralnom sluzokožom.

Prelaminacija (nadogradnja) submentalnog reznja

U opštoj endotrahealnoj anesteziji, posle merenja defekta nosa, označene su ivice defekta metilenskim plavim i njegovo mapiranje na sterilnoj gazi kako bi se označila veličina submentalnog reznja i mukoznog transplantata. Deo sluzokože usne šupljine (2x1 cm) ekscidiran je na osnovu prethodno utvrđene dimenzije defekta. Sluzokoža obrazne regije direktno je spojena i ušivena u dva sloja; mišićni i podsluzokožni deo resorptivnim koncem *Marlin 4.0* (*polyglycolic acid*, D-08258 *Markneukirchen*, Nemačka), a sluzokožni *Seide 4.0* (*Silk*, 90475 *Nürnberg*, Nemačka). Sa mukoznog transplantata uklonjena je submukoza, a onda je mrežasto izbušen kako bi se povećala veličina transplantata toliko da pokrije ceo defekt. Submentalni reznj je podignut, tako da je bio slobodan samo kožni deo reznja (bez vaskularne submentalne peteljke) i po-



Slika 2. Postoperativni defekt posle radikalne ekscizije bazoceleularnog karcinoma
Fig. 2. Hemi-nose defect after excision of basal cell carcinoma

sle uklanjanja folikula dlaka sa unutrašnje strane kože submentalnog reznja ubačen je mukozni transplantat. Posle preciznog pozicioniranja mukoznog transplantata na unutrašnji deo submentalnog reznja, u pravcu prednjeg trbuha digastričnog mišića, ubačena je sterilna *latex membrane*, koja je fiksirana za ivice reznja.

Prelaminirani submentalni reznj zatim je vraćen u prvobitnu poziciju i ušiven pojedinačnim šavovima *Seide 4.0* (*Silk*, 90475 *Nürnberg*, Nemačka). Pacijent je otpušten trećeg postoperativnog dana, uz konvencionalnu antibiotičku terapiju u trajanju od sedam dana, u dobrom opštem stanju i sa uputstvom da se javlja dva puta nedeljno na kontrolne preglede radi praćenja prelaminacije reznja. Posle 14 dana od operacije, primećeno je blago bubrenje reznja, što je bio prvi znak da je oralna sluzokoža srasla sa reznjem i da je počela polako da proizvodi i luči pljuvačku. Posle šest nedelja, pacijent je pripremljen za konačnu rekonstruktivnu operaciju sa prelaminiranim submentalnim reznjem.

Podizanje mikrovaskularnog submentalnog reznja prelaminiranog oralnom sluzokožom

U opštoj endotrahealnoj anesteziji, pacijentu je fiksirana glava u ekstenziji da bi submentalna regija bila što pristupačnija. Za podizanje reznja iskorišćena je



Slika 3. Submentalni režanj nadograđen (prelaminiran) oralnom sluzokožom

Fig. 3. Submental island flap prelaminated with oral mucosa

prethodno mapirana i opsečena gaza nosa, koja je ponovo sterilisana i koja je odgovarala defektu nosa. Mikrovaskularni režanj dimenzija 4x3 cm podignut uz poštovanje tehnike Martina i saradnika [3,4]. Prvo, urađena je incizija na koži 2 mm od ivice prethodnog reza urađenog za prelaminaciju. Zatim je deo kože režnja podignut da bi se pristupilo do *latex membrane*, koja je oslobođena i izvađena, a zatim je urađena inspekcija novoformiranog sluzokožnog sloja submentalnog režnja (**Slika 3**). Mikrovaskularni submentalni režanj podignut je pomoću oštre disekcije do digastričnih mišića, odvojen od submandibularne pljuvačne žlezde i identifikovani su *a.* i *v. facialis*. Zatim je identifikovana mandibularna marginalna grana *n. facialis*. Posle podizanja celog režnja na peteljci u predelu *a.* i *v. facialis* urađena je skeletonizacija krvnih sudova; identifikovani su *a.* i *v. submentalis* koji se odvajaju od facijalnih krvnih sudova i na samoj račvi presečeni i ligirani facijalni krvni sudovi, dok je submentalni režanj oslobođen pomoću vaskularne peteljke i pripremljen za transplantaciju u predelu defekta nosa (**Slika 4**). Davajuća regija pokrivena je delom platizme koji je ušiven za hioidnu kost kako bi se sačuvalo cervikomentalni ugao. Submentalna arterija i vena ušivene su termino-terminalnom anastomozom za *a.* i *v. facialis* koje su identifikovane u nazolabijalnom sulkusu. Prelaminirani submentalni režanj pozicioniran je i ušiven



Slika 4. Izgled prelaminiranog mikrovaskularnog submentalnog režnja posle podizanja (spoljašnja strana)

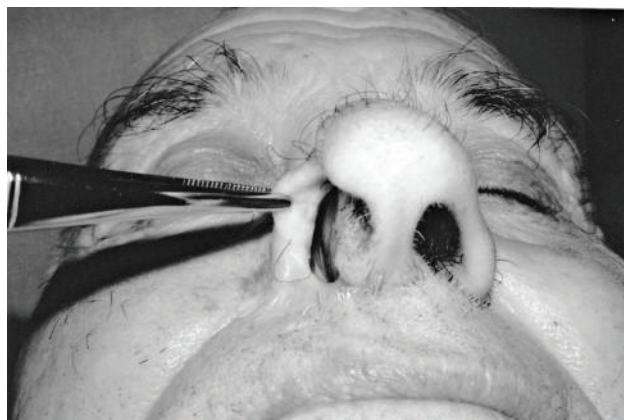
Fig. 4. View of the prelaminated microvascular submental flap after isolation (cutaneous part)

pojedinačnim šavovima za okolnu kožu tako da kompletno zatvori postoperativni defekt. U kaudalnom delu režnja postavljen je pasivni gumeni dren. Sedmog postoperativnog dana nastala je nekroza vrha režnja dimenzija 3x4 mm, koji je desetog postoperativnog dana ekscidiran. Ostatak režnja je u potpunosti preživeo i postoperativni tok je protekao bez komplikacija. Pacijent je otpušten 14. postoperativnog dana. Dva meseca posle operacije, mikrovaskularni submentalni režanj prelaminiran oralnom mukozom potpuno je zarastao i izjednačio se sa okolnim tkivom lica (**Slika 5**). Takođe, vidljivo je da je tkivo rekonstruisanog lateralnog dela nosa gipko i tanko i da skoro u potpunosti odgovara suprotnoj neoperisanoj strani (**Slika 6**). Postoperativni ožiljak davajuće regije bio je minimalan i skriven ispod mandibule. Pacijent je odbio predlog za korektivnu operaciju vrha nosa jer je izrazio zadovoljstvo postignutim estetskim rezultatom, a nije uočio teškoće pri disanju na novoformiranu nozdrvu, to jest operisanu stranu nosa.



Slika 5. Postoperativni izgled posle dva meseca

Fig. 5. Two-month postoperative appearance of the reconstructed hemi-nose



Slika 6. Postoperativni intranasalni izgled rekonstruisanog lateralnog dela nosa

Fig. 6. Postoperative intranasal appearance of the reconstructed hemi-nose defect

Diskusija

U ovom radu je prikazana uspešna primena prelamiranog oralnom sluzokožom mikrovaskularnog submentalnog režnja u rekonstrukciji lateralnog defekta nosa. Korist od primene ovog režnja je u: transferu tkiva koje se potpuno poklapa u boji i elasticitetu sa regijom defekta, maloj debljini režnja, nadoknadi većine tkiva (koža i sekretujuća sluzokoža) koje je odstranjeno, skriven ožiljak davajuće regije, smanjen morbiditet same procedure mikrovaskularnog transfera. Takođe, eliminisan je i neprijatan izgled koji pacijenti imaju u toku postoperativnog perioda ako se primenjuje tehnika rekonstrukcije čeonim režnjem [5]. U poređenju sa mikrovaskularnim podlaktičnim režnjem, period i tok zarastanja znatno je bezbolniji i uspešniji kod primene mikrovaskularnog submentalnog režnja [6]. Mikrovaskularni submentalni režanj može da se koristi kao kožni, mišićno-kožni ili kompozitni režanj, u zavisnosti od kliničke situacije za koju je namenjen u rekonstruktivnim procedurama [4]. Prelaminacija submentalnog režnja predstavlja novu proceduru. Tan i saradnici su 2006. godine publikovali svoja iskustva u rekonstrukciji kolumele nosa upotrebom rebarne hrskavice, pomoću koje su izvršili prelaminciju, to jest prefabrikaciju submentalnog režnja sa obrnutim tokom vaskularizacije [7]. Slobodni mikrovaskularni submentalni režanj uveli su u hiruršku praksu Martin i saradnici 1993. godine. Autori su uspešno primenili mikrovaskularni submentalni režanj u rekonstrukciji posteoperativnih defekata frontalne i temporalne regije [4]. Do danas, na osnovu naših saznanja i podataka iz literature, submentalni režanj je korišćen za rekonstrukciju faringokutane fistule [8], u hirurgiji nome u kombinaciji sa temporalnom fascijom [9], kao i kod različitih orofacijalnih defekata i to kao peteljkašti ili slobodni mikrovaskularni režanj [10]. Preparacija i podizanje submentalnog režnja nije komplikovana procedura jer je vaskularna submentalna peteljka, koja sadrži grane *a.* i *v. facialis*, konstantnog pravca i pružanja i dovoljno je dugačka (prosečno do 8 cm), dok je

prečnik submentalne arterije 1–1,5 mm, što omogućava uspešnost u anastomozi krvnih sudova. Takođe je moguće osloboditi i podići submentalni režanj većih dimenzija i to do 18x7 cm. Mi smo podigli režanj manjih dimenzija, pa je zato zatvaranje davajuće regije bilo lakše dok je ožiljak bio prikriven mandibulom, što daje estetski zadovoljavajući rezultat. Izuzetna pažnja je potrebna u toku preparacije i podizanja režnja kako bi se izbegla povreda mandibularne grane *n. facialis*. U ovom slučaju nije postojala postoperativna pareza mandibularne grane *n. facialis* upravo zbog poznavanja hirurške anatomije i poštovanja tehnike preparacije ovog režnja. Nedostatak submentalnog režnja predstavlja transfer kože sa dlakama u anatomske region gde dlake ne postoje. Zato je preporučeno da se u takvim situacijama režanj koristi kod osoba ženskog pola ili da se izvrši deljenje supkutano kožnog dela režnja kako bi se ekcidirali folikuli dlaka. Ovakav postupak je primenjen i kod opisanog slučaja, što je rezultiralo da novoformirani deo nosa nema dlakavost, koja može da ima neprijatan izgled. Intranazalno, režanj je bio sa prelamiranom sluzokožom i bez dlaka, što je i bio cilj rekonstrukcije. Potreba za tkivom koje pored kože ima i sluzokožu konstantna je u rekonstruktivnoj hirurgiji orofacijalne regije. Stoga je u hiruršku praksu uveden postupak prelamincije oralnom sluzokožom, kako bi se dobila tkiva koja sadrže i sluzokožu koja je potrebna da se rekonstruišu usna ili nosna šupljina [11]. U ovom radu smo opisali postupak prelamincije mikrovaskularnog submentalnog režnja, pri čemu je period čekanja da sluzokoža potpuno zaraste sa ostakom režnja skraćen na šest nedelja. Ovakvo vremensko skraćenje bilo je moguće jer orofacijalna regija ima velik potencijal zarastanja u odnosu na podlaktičnu regiju, gde je potrebno više vremena. Ovakav postupak prelamincije bio je uspešan, ali je ipak potrebna opreznost jer još uvek nema dovoljnog broja slučajeva koji su prelamirani na ovaj način da bi se moglo zaključiti da je ovo vremensko skraćenje pravilo a ne izuzetak.

Zaključak

Uspešna primena prelamiranog oralnom sluzokožom mikrovaskularnog submentalnog režnja u rekonstrukciji nosa jeste moguća. Ova tehnika ima klinički značaj jer je podizanje ovakvog kompozitnog režnja sigurno i jednostavno. Morbiditet same procedure je znatno manji nego kod mikrovaskularnog transfera sa podlaktičnim mikrovaskularnim režnjem. Osnovni cilj rekonstruktivne hirurgije je da se izgubljena tkiva nadoknađuju istim tkivom; rekonstrukcija defekata lica pomoću tkiva submentalne regije omogućava da se režanj poklapa u boji, gipkosti i debljini sa okolnim tkivom lica, čime je ispunjen osnovni cilj rekonstruktivne hirurgije.

Iako postoje mogućnosti za rano otkrivanje tumora lica, ovakvi i još ekstenzivniji slučajevi sa karcinomima lica nisu slučajnost u kliničkoj praksi. Zbog toga još jednom treba istaći značaj, rane i pravilne dijagnoze benignih i malignih neoplazmi lica.

Literatura

1. Yang G, Chen B, Gao Y, et al. Forearm free skin flap transplantation. *Nat Med J Chin* 1981;61:139-45.
2. Millesi W, Rath T, Millesi-Schoebel G, Glaser C. Reconstruction of the floor of the mouth with fascial radial forearm flap prelaminated with autologous mucosa. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1998; 27:106-12.
3. Martin D, Baudet J, Monde M, Peri G. Technical protocol and possible application of the submental island skin flap (in French). *Ann Chir Plast Esthét* 1990;35:480.
4. Martin D, Pascal JF, Baudet J, et al. The submental island flap: a new donor site. Anatomy and clinical applications as a free or pedicled flap. *Plast Reconstr Surg* 1993;92:867-73.
5. Kazanjian VH. The repair of nasal defects with the median forehead flap: primary closure of the forehead wound. *Surg Gynecol Obstet* 1946;83:37.
6. Merten SL, Jiang RP, Caminer D. The submental artery island flap for head and neck reconstruction. *Aust N Z J Surg* 2002;72:121-4.
7. Tan O, Kiroglu AF, Atik B, Yuca K. Reconstruction of the columella using the prefabricated reverse flow submental flap: a case report. *Head Neck* 2006;28:653-7.
8. Demir Z, Velidedeoglu H, Celebioglu S. Repair of pharyngocutaneous fistulas with submental artery island flap. *Plast Reconstr Surg* 2005;115:38-44.
9. Barthelemy I, Martin D, Sannajust JP, et al. Prefabricated superficial temporal fascia flap combined with a submental flap in noma surgery. *Plast Reconstr Surg* 2002;109:936-42.
10. Pistre V, Pelissier P, Martin D, Lim A, Baudet J. Ten years of experience with submental flap. *Plast Reconstr Surg* 2001; 108:1576-81.
11. Pribaz JJ, Fine NA. Prelamination: defining the prefabricated flap: a case report and review. *Microsurgery* 1994;15(9):618-23.

Summary

Introduction

Reconstruction of perinasal area is still a challenge for the surgeon who is involved in excisional tumor surgery. The authors report their experience in reconstruction of hemi-nose defects with the free microvascular submental island flap prelaminated with oral mucosa.

Material and methods

A 73-year-old male patient with recurrent extensive basal cell carcinoma of the right hemi-nose (nasal ala and lateral nasal part) and portion of the upper lip underwent to excisional surgery and creation of lateral nasal defect 3x2cm in size. Six months after the first surgery the reconstruction of postopera-

tive defect was done by means of free microvascular submental flap prelaminated with oral mucosa.

Results

After necrosis of flap 3mm x 4mm in size around the tip zone of the nose on the 7th postoperative days, the rest of microvascular submental flap prelaminated with oral mucosa survived completely with good cosmetic and nasal respiratory results.

Conclusion

This flap can be used successfully in reconstruction of the hemi-nose area. Color and texture of the flap match with adjacent tissue and adequate diameter of submental vessels and reasonably long vascular pedicle enables successful microvascular anastomosis.

Key words: Surgical Flaps; Reconstructive Surgical Procedures; Nose Neoplasms + surgery; Male; Carcinoma, Basal Cell + surgery; Mouth Mucosa; Microsurgery + methods

Rad je primljen 11. III 2008.

Prihvaćen za štampu 6. V 2010.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:9-10:723-727.

Klinički centar Kragujevac, Kragujevac
Ginekološko-akušerska klinika¹
Institut za javno zdravlje Kragujevac²

Prikaz slučaja
Case report
UDK 618.2-07:159.9-055.26
DOI: 10.2298/MPNS1010728D

NEPOZNATA TRUDNOĆA – PRIKAZ SLUČAJA

UNKNOWN PREGNANCY-PRESENTATION OF THE CASE

Momčilo ĐORĐEVIĆ¹, Božidar JOVANOVIĆ¹ i Gordana ĐORĐEVIĆ²

Sažetak – Postoje dve vrste nepoznatih trudnoća: negirana, neznana trudnoća, *graviditatus ignota*, kada trudnica nesvesno negira postojanje trudnoće, te sakrivena trudnoća, *concealment of pregnancy*, koja se javlja kod žena koje znaju da su trudne i aktivno skrivaju trudnoću. Prevalencija nepoznate trudnoće u prvih 20 nedelja gestacije iznosi 1 na 475 trudnoća, u drugoj polovini trudnoće 1 na 2.455 trudnoća, a u trenutku porođaja 1 na 7.225. Ženska osoba stara 40 godina u pratnji hitne pomoći primljena je u Ginekološko-akušersku kliniku „Kragujevac” posle porođaja u kućnim uslovima. Pacijentkinja je saznala za trudnoću u trenutku porođaja. Taj slučaj je klasičan primer negirane trudnoće. Razlozi leže verovatno na svim nivoima, fiziološkim, psihološkim i socijalnim. Negirane trudnoće su multidisciplinarni problem koji iziskuje rad mnogih specijalnosti i službi i remeti porodični i socijalni život. Na negiranu trudnoću uvek treba misliti kada je reč o neredovnim ciklusima, pogotovo u perimenopauzi. Pacijentkinje u perimenopauzi trebalo bi da se redovno kontrolišu kod ginekologa, kao i da se porode u bolnici.

Ključne reči: Poricanje + psihologija; Trudnoća + psihologija; Komplikacije u trudnoći + psihologija; Poremećaj menstrualnog ciklusa; Perimenopauza

Uvod

Postoje dve vrste nepoznatih trudnoća, negirana, neznana trudnoća i sakrivena trudnoća. Razlozi negirane, neznanе trudnoće, kada trudnica nesvesno negira postojanje trudnoće, mogu da budu mnogobrojni. Pacijentkinja može da ne pridaje značaj trudnoći. Dobitak u težini, amenoreja i promene u dojkmama ne moraju biti izražene ili stalne. Bolovi tokom trudnoće i pokreti ploda mogu biti pogrešno shvaćeni. Pojedine trudnice nesvesno potiskuju trudnoću i nastavljaju da se ponašaju kao da nisu trudne. Pojedine trudnice mogu imati i psihotične promene. Takođe, partner i rodbina ne znaju za trudnoću.

Faktori rizika za nastanak negiranih trudnoća mogu biti godine starosti, intelektualna ograničenja, socijalna izolacija, zloupotreba supstancija, psihijatrijska oboljenja ili menstrualna neregularnost. Psihološki konflikti mogu rezultirati negiranjem trudnoće, ljutnjom na oca deteta, seksualnom represijom, religioznim zabranama, odnosom sa svojom majkom, strahom od napuštanja, predosećanjem od gubitka starateljstva, poremećajem ponašanja u vezi s porođajem. U našoj literaturi ova vrsta trudnoće opisuje se kao neznana trudnoća ili *graviditatus ignota*.

Suprotna od negirane trudnoće jeste sakrivena trudnoća, *concealment of pregnancy*, koja se javlja kod žena koje znaju da su trudne i aktivno skrivaju trudnoću od porodice, partnera, prijatelja, nastavnika, kolega. To verovatno čine iz straha od reakcije drugih na trudnoću i možda predstavlja plan za kasniju adopciju [1–3].

Prevalencija nepoznate trudnoće u prvih 20 nedelja gestacije iznosi 1 na 475 trudnoća, a u drugoj polovini trudnoće 1 na 2.455 trudnoća. Spoznaja da je reč o negiranoj trudnoći u trenutku porođaja, po definiciji, to može biti samo negirana trudnoća, iznosi 1 na 7.225 [3–5].

I negirana i sakrivena trudnoća predstavljaju opasnost po zdravlje i majke i novorođenčeta zbog nedostatka adekvatne prenatalne nege [6].

Prikaz slučaja

Žena stara 40 godina primljena je u pratnji hitne pomoći u GAK Kragujevac 14. marta 2008. godine, u 16.35 h, 45 minuta posle porođaja u kućnim uslovima. Pacijentkinja nije znala za trudnoću do trenutka porođaja. Porođaj je obavljen spontano u kupatilu na WC šolji, u koju je upalo novorođenče. Posle 15 minuta, ušla je svekrva, koja je videla novorođenče u WC šolji s nogama nadole i pokidanjem pupčanom vrpcom. Majka je krvarila, dok novorođenče iz pokidane pupčane vrpce, koja je bila duga, nije krvarilo. Novorođenče je bilo zaglavljeno i nije moglo da se izvadi, pa je pozvana hitna pomoć kojoj je trebalo oko 10–15 minuta da oslobodi novorođenče. Majka se tog perioda ne seća. Pacijentkinja je primljena u GAK Kragujevac sa vidljivim pupčanim iz vagine, posteljica porođena u porodilištu. Provereni su meki delovi porođajnog puta, gde je ruptura perineuma gradus I zbrinuta produžnim deksom šavovima. Prethodno je urađena instrumentalna revizija materične duplje.

U ginekološkoj anamnezi, menarha je bila sa navršениh 11 godina, sa neredovnim menstrualnim ciklusom od dva meseca zadnjih godina i trajanjem menstruacije od pet dana. Pacijentkinja negira ranija ginekološka oboljenja. U anamnezi trudnoća ima dve trudnoće koje su završene vaginalnim porođajima i dva namerna pobačaja. Prvo dete staro 17 godina, na rođenju teško 2.880 g, drugo 15 godina staro, na rođenju teško 3.550 g, a zadnji prekid trudnoće pre pet godina. Pacijentkinja visoka 162 cm, teška 70 kg. U toku trudnoće dobila 1 kg.

SkraćeniceBMI – *Body mass index*

Novorođenče na prijemu teško 2.250 g, dugo 46 cm, sa obimom glave od 31 cm, plače krepko. Koža rumena, tanka, edematozna. *Pulmo et cor b.o.* Tonus dobar, refleksi postoje, kukovi b.o. Nad detetom nema tragova nasilja. Novorođenče procenjeno na 38 nedelja gestacije, posle pregleda vraćeno majci, sa kojom boravi sve vreme u porodilištu u programu *baby friendly*.

Diskusija

Ovaj slučaj je klasičan primer negirane trudnoće. Razlozi leže verovatno na svim nivoima, fiziološkim, psihološkim i socijalnim. Pacijentkinja stara 40 godine, sa dvoje dece, od kojih sin ima 17 godina, ćerka 15 godina, živi u skladnoj bračnoj zajednici 19 godina. U međuvremenu imala dva namerna prekida trudnoća. Poslednje četiri godine ima neredovni ciklus na dva meseca. I pojedine studije govore da se negirane trudnoće češće javljaju kod žena koje imaju neko krvarenje tokom trudnoće, praćeno mukom i nekim simptomima poremećaja digestivnog sistema [7].

Zaposlena, radi kao radnik u trgovinskom diskontu, sa srednjom stručnom spremom. Brojne studije otkrivaju da se najčešće negirane trudnoće javljaju ipak kod višerotki, zaposlenih žena, sa srednjim stručnom spremom, ali nešto mlađih. Takođe, kod starijih žena javljaju se upravo kod onih koje imaju neredovne cikluse. Pacijentkinja visoka 162 cm, teška 70 kg, tokom trudnoće dobila u težini samo 1 kg. Trbuh se nije znatno primećivao. Pacijentkinja normalno uhranjena sa *body mass index*-om (BMI) 24,8, što predstavlja odstupanje, jer su negirane trudnoće češće javljaju kod visokih BMI. Pacijentkinja sve vreme trudnoće radila, bez i jednog dana bolovanja. Menstruacije nešto smanjenog intenziteta, neredovne, sa ciklusom od oko dva meseca, što je objašnjavala činjenicom da ulazi u klimaks. Sa suprugom imala uobičajene seksualne odnose, učestale kao i pre trudnoće [4,8].

Na dan porođaja, pacijentkinja je povraćala na poslu i imala je bolove u krstima. Zbog lošeg opšteg stanja napustila posao i došla kući. Prilikom sedanja na WC šolju zbog nagona na veliku nuždu, osetila jak bol i porodila se. Novorođenče ispalo u WC šolju, gde je, po izjavi, boravilo 15 minuta, čega se pacijentkinja ne seća, sa nogama nadole, a glavom gore, što bi moglo da ukaže na to da je to bio karlični porođaj. Negira prskanje vodenjaka pre sedanja na WC šolju.

Nije redak slučaj da se kod negiranih trudnoća porođaj završi u kućnim uslovima i da tek tada pacijentkinja postaje svesna činjenice da je bila trudna.

Na GAK KC Kragujevac konstatovano je da je reč o porođaju koji se desio neposredno pre toga, porođena je posteljica, izvršena provera mekih delova porođajnog puta, zbrinut rasep međice i urađena instrumentalna revizija materične duplje.

Novorođenče u trenutku dolaska u GAK Kragujevac u dobrom opštem stanju, doneseno, sa malom telesnom težinom za termin od 2.250 g, telesna dužina 46 cm, obim glave 31 cm. I ovaj podatak potvrđuje činjenicu da se trbuh nije mnogo primećivao i da nije postojala antenatalna kontrola koja bi otkrila zastoj u rastu. Novorođenče posle obrade pupčanika i pregleda vraćen kod majke u program *baby friendly*, gde je sve vreme hospitalizacije boravio sa majkom. Hospitalizacija trajala šest dana, novorođenče izgubilo 20 g u težini. Majka i novorođenče primili antitetanusnu zaštitu i antibiotsku terapiju. Konsultacija psihijatra: bez otvorenih psihopatoloških fenomena. Kontrola centra za socijalni rad – nema potrebe da se uključi. Kontrola inspektora MUP-a – verovatno potrebna, da bi ispitali da li je reč o pokušaju čedomorstva. Suprug izražava sumnju da supruga nije znala da je trudna.

Ovo nije problem samo dotične žene, budući da se pomenuta situacija dešava u svim socioekonomskim grupama, rasama, religijama i tako dalje. U svakom slučaju, potrebno je imati spoznaju o trudnoći pre 20. nedelje gestacije, jer postoji potencijalni zdravstveni rizik i za majku i za novorođenče. Negirane trudnoće su multidisciplinarni problem koji iziskuje rad mnogih specijalnosti i službi i remeti porodični i socijalni život [9].

Zaključak

Na negiranu trudnoću treba uvek misliti kada je reč o neredovnim ciklusima, pogotovo u perimenopauzi. Pacijentkinje u perimenopauzi trebalo bi da imaju redovnu, barem šestomesečnu kontrolu kod ginekologa i po svaku cenu treba izbeći porođaj u vanbolničkim uslovima, koji nosi visok rizik. U slučaju pojave negirane trudnoće treba se obavezno konsultovati sa psihijatom i socijalnim radnikom. O svakom porođaju obavljenom u vanbolničkim uslovima koji budi i najmanju sumnju da je reč o pokušaju čedomorstva treba obavestiti i ministarstvo unutrašnjih poslova.

Literatura

1. Friedman SH, Heneghan A, Rosenthal M. Characteristics of women who deny or conceal pregnancy. *Psychosomatics*. 2007;48:117-22.
2. Neifert PL, Bourgeois JA. Denial of pregnancy: a case study and literature review. *Milit Med* 2000;165:566-8.
3. K. Beier, R. Wille, J. Wessel. Denied and concealed pregnancies. *J Psychosom Res* 2006;61:723-30.
4. Wessel J, Endrikat J, Büscher U. Elevated risk for neonatal outcome following denial of pregnancy: results of a one-year prospective study compared with control groups. *J Perinat Med* 2003;31(1):29-35.
5. Wessel J, Endrikat J, Buscher U. Frequency of denial of pregnancy: results and epidemiological significance of a 1-year prospective study in Berlin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:1021-7.
6. Günter HH, Scharf A, Hillemanns P, Wenzlaff P, Maul H. [Pregnancies without prenatal care-which women are potentially affected: what are the inherent fetal risks?]. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2007;211(1):27-32.

7. Kaplan R, Grotowski T. Denied pregnancy. Aust N Z J Psychiatry 1996;30:861-3.

8. Muppala H, Rafi J, Arthur I. Morbidly obese woman unaware of pregnancy until full-term and complicated by intraamniotic Sepsis with Pseudomonas. Infect Dis Obstet Gynecol. 2007;51:68-9.

9. Weiss RE. Surprise births not uncommon. BMJ 2002;324:458.

Summary

Introduction

There are two kinds of unknown pregnancies. A denied, unknown pregnancy, *graviditas ignota*, when the pregnant woman unconsciously denies the existence of the pregnancy. Contrary to the denied pregnancy there is a hidden pregnancy, a concealed pregnancy in women who know they are pregnant but actively hide their pregnancy from the family, partner, friends, teachers, colleagues, etc. The prevalence of an unknown pregnancy during the first 20 gestation weeks is 1 in 475 pregnancies, in the second half of pregnancy it is 1 in 2455 pregnancies and at the moment of delivery it is 1 in 7225.

Case report

A 40-year-old woman was transported by an ambulance and admitted to Gynecology and Obstetrics Clinic in Kragujevac after the delivery in home conditions and this patient found out about her pregnancy at the moment of delivery.

Key words: Denial + psychology; Pregnancy + psychology; Pregnancy Complications + psychology; Menstruation Disturbances; Perimenopause

Rad je primljen 13. V 2008.

Prihvaćen za štampu 18. V 2008.

BIBLID.0025-8105:(2010):LXIII:9-10:728-730.

Discussion

This case presents a classical example of a denied pregnancy. The reasons are probably at all levels, physiological, psychological and social. The patient was 40 years old, with two children aged 17 and 15 and irregular periods. Denied pregnancies present a multidisciplinary problem, which requires work of different specialties and services and this interferes with family and social life.

Conclusion

The denied pregnancy should always be taken into consideration in case of irregular periods, especially in perimenopause. Patients in perimenopause should have regular medical examination by their gynecologists, at least once in six months and the delivery outside hospital conditions that bears a great risk should be avoided at any rate.

IZVEŠTAJI SA KONGRESA CONGRESS REPORTS

IZVEŠTAJ SA INTERNACIONALNOG SIMPOZIJUMA MORFOLOŠKIH NAUKA

Na Siciliji, u mestu Taormina (Mesina), od 18. do 22. septembra 2010. godine, u raskošnom zdanju hotela *San Domenico Palace*, održan je XXI internacionalni simpozijum morfoloških nauka (*XXI International Symposium on Morphological Sciences*). Simpozijum je bio posvećen sećanju na Pijetra Motu (*Pietro M. Motta*, 1942–2002), velikog italijanskog anatoma, koga je smrt zatekla na položaju predsednika najviše svetske federacije anatoma – *International Federation of Association of Anatomist (IFAA)*. Godine 2001. profesor Mota je izabran i za inostranog člana Srpske akademije nauka i umetnosti (SANU). Njegov istraživački opus prevashodno predstavljaju radovi iz oblasti humane reprodukcije i ultrastrukture jetre. Uneo je sopstveni osećaj za figurativne predstave u elektronsku mikroskopiju i bio poznat po izuzetnim trodimenzionalnim prikazima tkivnih i ćelijskih struktura, koji su, između ostalog, izloženi i u brojnim muzejima u svetu. Deo tema ovogodišnjeg simpozijuma bio je upravo posvećen oblastima interesovanja profesora Mote.

Na simpozijumu je diskutovano o temama iz različitih oblasti morfoloških nauka, od antropologije, sistematske i kliničke anatomije, do ćelijske i molekularne biologije.

Iznete su nove informacije iz oblasti 3D imidžinga, mikroskopije i imidžinga ćelija *in vivo*. Velik broj radova bavio se problemom fertiliteta, posebno morfoloških i ultrastrukturnih karakteristika ovocita i spermatozoida. Održane su sesije i radionice iz oblasti neuroendokrinologije, neuromodulacije i neuroimidžinga.

Za sve nas koji smo uključeni u nastavu, posebno je bila interesantna sesija „Anatomija na raskršnici – edukacija u morfološkim naukama danas” koju su organizovali član našeg društva, prof. dr Gordana Teofilovski-Parapid, i prof. dr *Giuseppe Familiari*,

sa Univerziteta *La Sapienza u Rimu*. U sklopu ove sesije razmenjena su iskustva više zemalja sa nekoliko kontinenata u vezi sa nastavom anatomije, izneta su iskustva multimedijalnog pristupa i primene učenja na daljinu i dati su obrisi daljeg razvoja edukativnih metoda u morfološkim naukama.

Jedna od sesija bila je posvećena vezi umetnosti i nauke – anatomskim ilustracijama kroz istoriju, pojmu lepote u anatomiji, anatomskim modelima i simboličnim predstavama tela.

U sklopu simpozijuma održani su sastanci Međunarodnog komiteta simpozijuma morfoloških nauka (*The International Committee of Symposia on Morphological Sciences, ICSMS*) i Izvršnog odbora *IFAA*, kao i sastanak Brazilskog udruženja anatoma (*Brazilian Society of Anatomy*). Prof. dr Gordana Teofilovski-Parapid, profesor anatomije na Katedri za anatomiju Medicinskog fakulteta u Beogradu, ponovo je izabrana za potpredsednika Međunarodnog komiteta simpozijuma morfoloških nauka i dobitnica je nagrade Leonardo da Vinči, za dugodišnje izuzetne uspehe na polju uspostavljanja i unapređenja međunarodnih odnosa među morfološkim institucijama u svetu, uključujući i rad na održavanju kontinuiteta u organizaciji međunarodnih simpozijuma kao mestu okupljanja lidera i mladih morfologa, u periodu između dva svetska *IFAA* kongresa.

Učesnici simpozijuma bili su u prilici da osete pravi mediteranski duh ovog divnog sicilijanskog gradića na stenama, šetaju po kraterima dobroćudne *Etne* i degustiraju plodove izdašne zemlje. U ovoj jedinstvenoj atmosferi, na simpozijumu su razmenjene i udružene informacije koje će, sasvim sigurno, učesnicima doneti nove ideje za budući naučni i nastavni rad.

Doc. dr Biljana Srdić
Prof. dr Gordana Teofilovski-Parapid

POZIV SARADNICIMA

Pozivamo Vas da se pretplatite na časopis „Medicinski pregled”. Podsećamo Vas da je pretplata **OBAVEZNA** za sve saradnike časopisa, odnosno za sve one koji žele objavljivati svoje radove.

Molimo Vas da, ukoliko ste zainteresovani, a niste to do sada učinili, uplatite pretplatu za 2010. godinu u iznosu od **3.000,00 dinara (sa uračunatim PDV-om)** za članove sa teritorije Srbije, odnosno **4.000,00 dinara (sa uračunatim PDV-om)** za članove van teritorije Srbije uplatite direktno u Blagajni Društva lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva svakog radnog dana, ili na račun: **340-1861-70 ili 115-13858-06** s naznakom „Pretplata na časopis Medicinski pregled za 2010.” Ujedno Vas molimo da popunite donji formular i dostavite ga lično ili na adresu:

**Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva
Za ČASOPIS „MEDICINSKI PREGLED”
21000 NOVI SAD
Vase Stajića 9**

PRETPLATNIK ČASOPISA „MEDICINSKI PREGLED”

Ime, prezime i titula	
Adresa na poslu	
Adresa kod kuće	
Kontakt telefon	
Mobilni, E-mail adresa:	

Popuniti štampanim slovima

UPUTSTVO SARADNICIMA

Časopis „Medicinski pregled“ objavljuje radove iz različitih oblasti biomedicine, koji su namenjeni širim lekarskim krugovima. Radovi se objavljuju na srpskom jeziku sa proširenim engleskim sažetkom i priložima na srpskom i engleskom jeziku, a odabrani radovi objavljuju se u celini na engleskom jeziku sa sažetkom na srpskom jeziku. Radovi van srpskog govornog područja objavljuju se na engleskom jeziku. Autori radova moraju da budu pretplatnici Časopisa.

Časopis objavljuje sledeće kategorije radova:

1. Uvodnici (editorijali) – do 5 stranica

Sadrže mišljenje ili diskusiju o nekoj temi važnoj za Časopis. Uobičajeno ih piše jedan autor *po pozivu*.

2. Originalni naučni radovi – do 12 stranica

Sadrže 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

Sadrže 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. Sadrži 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

Obraduju *retku* kazuistiku iz prakse, važnu lekari-ma koji vode neposrednu brigu o bolesnicima i imaju karakter stručnih radova. Prikazi slučajeva ističu neobičajene 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 obraduju 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

Kompletan rukopis, koji uključuje tekst rada, sve priloge i propratno pismo, potrebno je poslati:

– u elektronskoj formi na adresu **dlv@neobee.net**, kao i

– odštampana 2 primerka rukopisa na adresu:

Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva (Medicinski pregled), Vase Stajića 9, 21000 Novi Sad.

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 150 reči, bez skraćenica, sa preciznim prikazom problematike, ciljeva, metodologije, glavnih rezultata i zaključaka. U nastavku navesti do deset ključnih reči iz spiska medicinskih predmetnih naziva (*Medical Subjects Headings, MeSH*) Američke nacionalne medicinske biblioteke.

3. Prošireni sažetak na engleskom jeziku. Sažetak na engleskom jeziku treba da sadrži do 250 reči, sa izdvojenim celinama koje odgovaraju poglavljima u radu (za originalne, stručne radove i prethodna saopštenja: Uvod, Materijal i Metode, Rezultati, Diskusija i Zaključak).

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 nači-

nu 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 zagradama, 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 dodati 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, Pfaller 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 CD-ROM]. 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 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 saglasnosti za objavljivanje.

– Svi prilozi biće štampani u crno-belom tehničkom. Ukoliko autori žele štampanje u boji potrebno je da snose troškove štampe.

7. 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

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 – Articles are written by invitation extended by the Editorial Board. They deal with data from history in order to maintain the continuity of medical and health 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 complete manuscript, including the text, all supplementary material and covering letter, is to be sent

- in electronic format to the address dlv@neobee.net
- the printed 2 copies to the address

Društvo lekara Vojvodine, Srpskog lekarskog društva (Medicinski pregled), Vase Stajića 9, 21000 Novi Sad

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 150 words, without abbreviations, with the precise review of problems, objectives, methods, important results and conclusions. 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 expanded summary in English language. It should contain up to 250 words, be structured into paragraphs corresponding to those in the paper (for original studies, professional articles and preliminary reports it should have: introduction, material and methods, results, discussion and conclusion).

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 gondi* [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, 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.

** 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*

Abood 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 as separate documents, 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. 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