

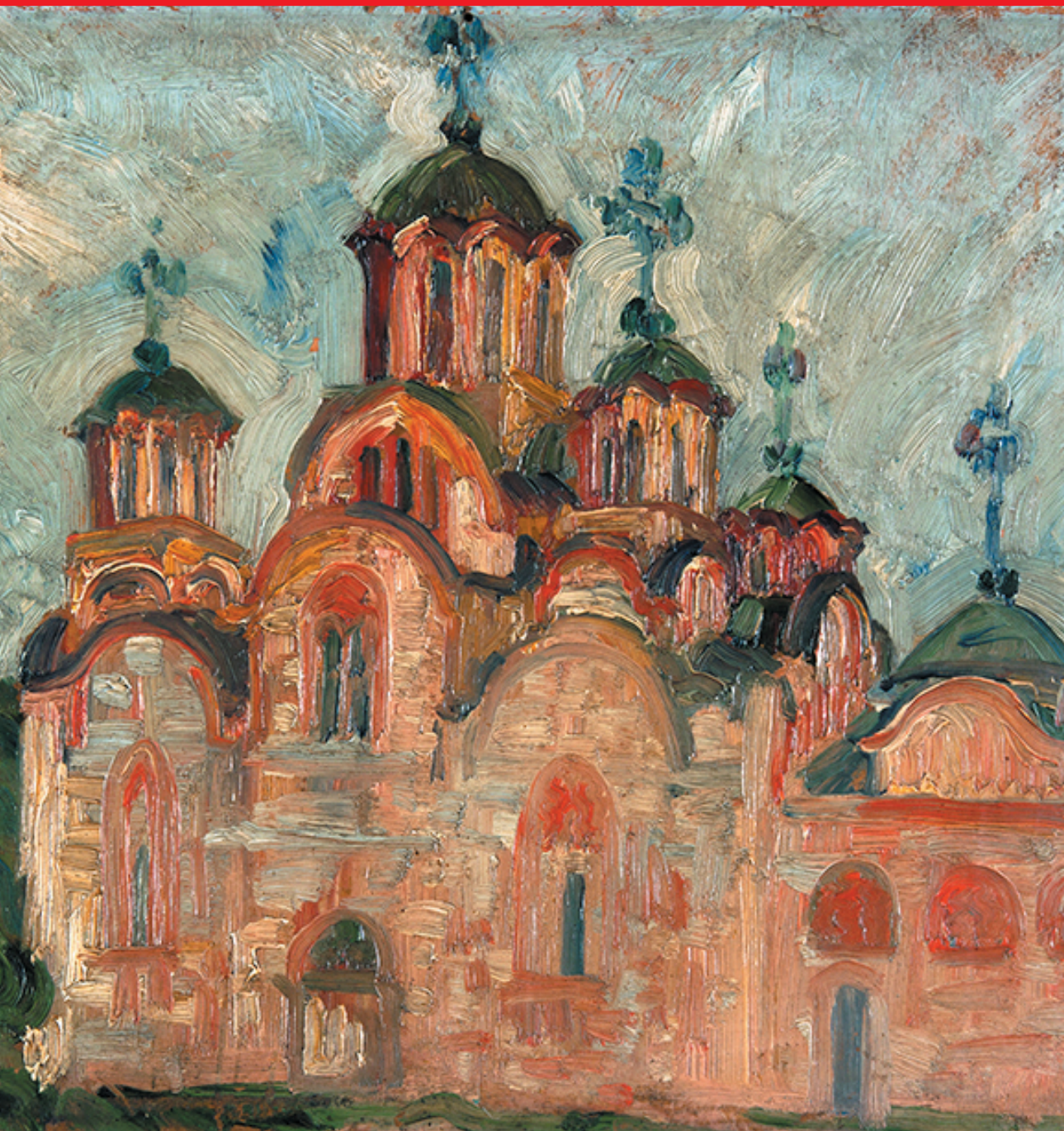
NAUČNI I STRUČNI ČASOPIS MEDICINSKOG FAKULTETA PRIŠTINA
I DRUŠTVA LEKARA KOSOVA I METOHIJE SLD

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



PRAXIS MEDICA

VOLUME 48
NUMBER 1
YEAR 2019
YUISSN
0350-8773
UDC 61



Gračanica, Nadežda Petrović, 1913. godine

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

PRAXIS MEDICA

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

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK / EDITOR IN CHIEF

Prof. dr Bojana Kisić

ZAMENIK GLAVNOG UREDNIKA / DEPUTY EDITOR

Prof. dr Suzana Matejić

SEKRETAR / EDITORIAL SECRETARY

Dr sci med Boban Biševac

UREĐIVAČKI ODBOR / EDITORIAL BOARD

Prof. dr Dijana Mirić, prof. dr Milan Živković, prof. dr Simon Nikolić,
prof. dr Snežana Marković-Jovanović, prof. dr Snežana Filipović-Danić,
prof. dr Bratislav Lazić, prof. dr Slavica Pajović, prof. dr Jasmina Stevanović,
prof. dr Ljiljana Popović, ass. dr Aleksandra Ilić, ass. dr Mirjana Kostić

TEHNIČKA OBRADA / TECHNICAL EDITOR

Aleksandar Jekić

LEKTOR ZA ENGLESKI JEZIK / LECTOR FOR ENGLISH

Ivana Stoiljković

IZDAJU / EDITED BY

Medicinski fakultet Priština,
Društvo lekara Kosova i Metohije Srpskog lekarskog društva

GODIŠNJA PRETPLATA / SUBSCRIPTION

Za inostranstvo 50 €
Za ustanove 5000 RSD
Za fizička lica 2000 RSD

**ČASOPIS IZLAZI ČETIRI PUTA GODIŠNJE, TIRAŽ: 500
ŽIRO RAČUN**

41900-603-1-2799 sa naznakom:
Medicinski fakultet Priština - Kosovska Mitrovica, pretplata za časopis.

ORIGINALNI RADovi / ORIGINAL ARTICLES

KLINIČKO-MORFOLOŠKE KARAKTERISTIKE PATOLOŠKIH PROMENA U PROSTATI / Ilić A., Denović D. 1-8
doi: 10.5937/pramed1901001I

ANALIZA VREDNOSTI VITAMINA D U SERUMU U AKUTNOM VIRUSNOM BRONHIOLITISU / Vujnović Živković Z.,
Marković Jovanović S., Živković J., Čukalović M., Novaković T., Stamatović D., Krdzić J., Jadranka Mitić¹,
Ristić R., Ilić A., Živković P. 9-14
doi: 10.5937/pramed1901009V

**SEKSTRAKRANIJALNA KAROTIDNA ATEROSKLEROZA U GENEZI INFARKTA MOZGA U GRANIČNOJ OBLASTI
SUPRATENTORIJALNE LOKALIZACIJE** / Mitrović V., Marić R., Filipović-Danić S., Petrović N. 15-18
doi: 10.5937/pramed1901015M

PARAMETRI OKSIDATIVNOG STRESA KOD PACIJENATA SA MENIJEROVOM BOLEŠĆU / Stojanov A., Stojanov J. . 19-23
doi: 10.5937/pramed1901019S

UTICAJ PROFESIONALNOG STRESA NA RADNU SPOSOBNOST ELEKTRIČARA / Kulić Lj., Jovanović J.,
Galjak M., Krstović Spremo V., Đurić S., Mirković M., Milošević J., Jovanović J. 25-31
doi: 10.5937/pramed1901025K

**PRINCIPI PRIMENE OKSIGENOTERAPIJE I VENTLATORNE PODRŠKE KOD BOLESNIKA SA EGZARCEBACIJOM
HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA** / Trpković S., Pavlović A., Videnović N., Marinković O., Sekulić A.. 33-38
doi: 10.5937/pramed1901033T

**SPECIFIC PATTERN OF ¹⁸F-2-FLUORO-2-DEOXY-D-GLUCOSE POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY
IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ALZHEIMER DISEASE: CASE REPORT** / Radović B., Brajković L., Nikolić S. 39-43
doi: 10.5937/pramed1901039R

FATAL ASPIRATION OF GRAIN CORN - CASE REPORT / Juković F., Matejić S. 45-48
doi: 10.5937/pramed1901045J

PRIMARNI MEDIJASTINALNI B KRUPNOĆELIJSKI LIMFOM / Knežević B. S., Gajović Z. I., Petrović M. N. 49-52
doi: 10.5937/pramed1901049K

KLINIČKO-MORFOLOŠKE KARAKTERISTIKE PATOLOŠKIH PROMENA U PROSTATI

AUTORI

Ilić Aleksandra¹, Denović Dejan²

¹ Institut za preventivnu medicinu, Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

² Odeljenje urologije, KBC Kosovska Mitrovica, Kosovska Mitrovica, Srbija

SAŽETAK

U najznačajnija oboljenja prostate spadaju benigna hiperplazija prostate (BHP), prostatična intraepitelna neoplazija (PIN) i karcinom prostate (KP). Generalno, sve bolesti prostate retke su pre 50. godine. Sa svakom sledećom decenijom raste broj obolelih, pre svega od BHP, dok se oko deceniju kasnije počinje javljati najveći broj PIN i KP. Cilj ovog rada je ispitati neke od kliničkih, biohemijskih i patohistoloških karakteristika BHP, PIN i KP. Ispitivani uzorak činio je 169 muškaraca. Statistički najčešće je dijagnostikovana BHP u 77,5% slučajeva, a najređe PIN u 8,3% ($p < 0,001$). Prosečna starosna dob svih ispitanika je bila $70,6 \pm 7,5$ godina (51-89) bez značajnosti između dijagnoza ($p = 0,415$). PIN i KP se značajno češće nalaze kod osoba iz gradske sredine ($p = 0,004$). U centralnim delovima prostate se značajno češće nalazi BHP u 88,5% ($p < 0,001$). Periferni delovi lobusa su značajno češće mesta lokalizacije PIN i KP ($p < 0,001$). Medijana serumskih vrednosti PSA je statistički najveća kod KP-87,2 ng/ml (12,7-372,5) ($p < 0,001$), naročito onima koji su pretežno lokalizovani u perifernim delovima prostate. Gleason skor je važan prognostički parametar, a njegova prosečna vrednost u ispitivanim KP je $7,32 \pm 1,4$ (5-10), sa značajno većim vrednostima kod difuznih KP. BHP je najčešća, a PIN najređa bolest prostate. Sve bolesti javile su se kod osoba starijih od 50 godina. U centralnim delovima se nalazi BHP, a u perifernim PIN i KP. Vrednosti PSA bile su najveće kod KP, što govori o njegovom značaju u ranoj detekciji ovog maligniteta.

Ključne reči: Prostate, bolesti, serumski PSA, Gleason skor

ENGLISH

CLINICAL-MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PATHOLOGICAL CHANGES IN THE PROSTATE

Ilić Aleksandra¹, Denović Dejan²

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

² Department of Urology, KBC Kosovska Mitrovica, Kosovska Mitrovica, Serbia

SUMMARY

The most significant prostate diseases (PD) are benign prostatic hyperplasia (BPH), prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) and prostate cancer (PC). Generally, all PD are rare before the age of 50 with growing number of patients, primarily with BPH, with each next decade, but about decade later the highest number of PIN and PC began to report. The aim of this paper is to examine some of clinical, biochemical and histopathological characteristics of BPH, PIN and PC. Our sample consisted of 169 men. Statistically the most common PD was BPH-77.5%, and the rarest PIN-8.3% ($p < 0.001$). The average age of patients was 70.6 ± 7.5 years (51-89) with no significant differences between diagnosis ($p = 0.415$). PIN and PC are more often found in people from urban areas ($p = 0.004$). In the central prostate area BPH is significantly higher in 88.5% ($p < 0.001$). Peripheral parts are significantly more common places of PIN and PC ($p < 0.001$). Median serum PSA values is statistically highest in PC-87.2 ng/ml (12.7-372.5), ($p < 0,001$), especially those with predominantly peripheral parts localization. Gleason score is an important prognostic factor, with average value at PC is 7.32 ± 1.4 (5-10), with a significantly higher values for diffuse PC. BPH is the most common, and PIN rarest PD. All diseases have occurred in people older than 50 years. Usually, BPH is in central and PIN and PC in peripheral prostate parts. PSA values were highest at PC, which is a prove of its importance in malignancy early detection.

Key words: Prostate, disease, serum PSA, Gleason score

Anatomija i histologija prostate. Prostata (kestenjača) je najveća i neparna pomoćna žlezda muškog genitalnog trakta koja se nalazi u maloj karlici oko početnog dela uretre. Svojom bazom oslanja se na dno mokraćne bešike, dok okrenutim vrhom ka dole dopire do urogenitalne membrane. Mokraćna cev, kao i ductuli ejaculatorii dele žlezdano tkivo na četiri režnja: prednji, srednji i dva bočna. Parenhim prostate čine tubuloalveolarne žlezde različite veličine i lokalizacije, čiji se sekreti ulivaju u prostatični deo uretre^[7]. Prostatične žlezde su raspoređene u tri koncentrične zone nepravilnog oblika i mogu biti mukozne (najmanje su i nalaze se u centralnoj zoni), submukozne (nešto su veće i prisutne su u prelaznoj zoni) i glavne (najveće i najbrojnije su, lokalizovane u perifernoj zoni). Izgled i aktivnost opisanih žlezda u direktnoj je zavisnosti od testosterona. Epitel acinusa i duktusa je dvoredni i čine ga unutrašnje, luminalne, visoke cilindrične, sekretorne ćelije i spoljašnje, niske bazalne ćelije^[13]. Takođe, mogu biti prisutne i retke endokrine ćelije čiji hormoni lokalno deluju na glatku muskulaturu izvodnih kanala. Žlezdani epitel kontinuirano proizvodi sekret koji se nakuplja u lumenu i koji čini 30% volumena sperme, a sadrži lipide, fibrinolizin, cink, enzime, limunsku kiselinu kao i prostatične enzime - prostata specifični antigen (PSA) i prostatičnu kiselinu fosfatazu (PAP)^[35]. Zaostali sekret se ponekad kondenzuje oko deskvamovanih epitelnih ćelija u lumenu žlezdanih struktura formirajući prostatične kamence - corpora amylacea.

Patološke promene u prostati. U najznačajnija oboljenja prostate spadaju karcinom prostate (KP), prostatična intraepitelna neoplazija (PIN) i benigna hiperplazija prostate (BHP). Generalno, sve bolesti prostate retke su pre 50. godine. Sa svakom decenijom koja sledi nakon tog perioda, raste broj obolelih, pre svega od BHP, dok se oko deceniju kasnije počinje javljati najveći broj PIN i KP^[25].

Karcinom prostate. KP se može manifestovati na različite načine, od male spororastuće neoplazije do tumora sa velikim metastazirajućim potencijalom. To je drugi po učestalosti epitelnog malignog tumora među muškarcima. Procenjeno je da je 2012. godine u svetu bio 1,1 milion obolelih, među kojima je oko 70% KP dijagnostikovano u razvijanim zemljama, Australiji, zapadnoj i severnoj Evropi. Ovi podaci nisu iznenađujući, s obzirom na to da je određivanje serumskog PSA u navedenim zemljama odavno postao standard^[16]. Prema podacima Instituta za javno zdravlje "Dr Milan Jovanović Batut", u Srbiji je KP drugi vodeći uzrok morbiditeta i treći uzrok mortaliteta sa 1748 novootkrivenih slučajeva godišnje^[19]. Među svim oblicima KP adenokarcinom čini 98%. Kriterijumi za histopatološku dijagnozu karcinoma prostate utemeljeni su u arhitekturnim, citoplazmatskim, jedarnim i karakteristikama intraluminalnih struktura. Tri jedina sigurna znaka maligniteta, koja se nikada ne mogu videti u benignim promenama prostate, su perineuralna invazija, glomerulacija i mucinozna fibroplazija (kolagenozni mikronoduli)^[2]. U novijoj literaturi govori se o periacinarnim retrakcionim pukotinama (eng. periacinar retraction cleftings) kao nesigurnim malignim, ali karakteristikama koje mogu biti od velike pomoći^[21, 22], naročito kada je u pitanju diferencijalna dijagnoza KP u odnosu na PIN i BHP sa senzitivnošću od 92,9% i specifičnošću od 73,3% u KP u odnosu na druge patološke promene^[25]. Takođe, periacinarne pukotine se češće nalaze u KP koji su maligniji i koji imaju goru prognozu^[26]. Među svim prediktivnim i prognostičkim faktorima jedno od najznačajnijih

mesta zauzima histološki gradus, koji predstavlja stepen diferencijacije malignog tumora. Za određivanje histološkog gradusa tumora prostate predlagani su različiti histološki sistemi gradiranja. 1966. godine Donald Gleason predložio je i razvio sistem gradiranja i scoring sistem za KP. Ova klasifikacija prerađena 1974. godine, univerzalno je prihvaćena i svrstana u prvu kategoriju prognostičkih parametara udruženja američkih patologa. Gleason gradus (GG) sistem jedinstven je u patologiji malignih tumora kod kojih se definitivni gradus određuje iz dela tumora sa najslabijom diferencijacijom^[18]. Danas je u širokoj upotrebi od strane Internacionalnog društva za urološku patologiju (International Society of Urological Pathology - ISUP) 2005. godine modifikovana Gleason klasifikacija. Primarni gradus čini više od 50% histološki analiziranog uzorka, a drugi manje od 50%, ali više od 5% mase dijagnostičkog uzorka^[32]. Zbir dve histološke slike tumorskog rasta, označene kao prva dominantna i druga dominantna, kreće se od 2 do 10 i predstavlja zbirni GG ili Gleason score (GS)^[18, 12]. U poslednje vreme naročita pažnja posvećena je tzv. tercijarnom gradusu, koji se nalazi u manje od 5% mase dijagnostičkog uzorka i koji ne ulazi u zbirni GG ili GS, ali utiče na prognozu bolesti. Prema GG sistemu postoji pet histoloških oblika konvencionalnog adenokarcinoma prostate koji su označeni brojevima od 1 do 5 i koji podrazumevaju različite morfološke kriterijume za dijagnozu svakog oblika. Kod GG 1 žlezde su male, uniformne, dobro diferencijovane, sa stromom između, obložene ćelijama blede citoplazme i uniformnih jedara. Žlezde kod GG 2 su manje ujednačene po veličini i obliku i više razdvojene stromom. GG 3 čine žlezde različite veličine i oblika sa papilarnim i kribriformnim strukturama (nalazi se u oko 70% iglenih biopsija). Karakteristika GG 4 su mase fuzionisanih žlezda nepravilnog oblika sa difuznom infiltracijom strome. U GG 5 nalaze se solidna polja sa tzv. komedo nekrozom, kao i pojedinačne atipične ćelije koje difuzno infiltrišu stromu. Osim opisanog GG, Koledž patologa Amerike (eng. The College of American Pathologists - CAP) podržan od strane SZO, je i sve druge prognostičke faktore svrstao u tri kategorije: 1. Faktori kategorije I - preoperativna vrednost serumskog PSA, Gleason score, klinički stadijum i status hirurških margina; 2. Faktori kategorije II - tumorski volumen, histološki tip i DNK-ploidija; 3. Faktori kategorije III - perineuralna invazija, neuroendokrini diferencijacija, gustina krvne mreže u tumoru, nuklearne karakteristike, proliferativni markeri i molekularni markeri kao što su onkogeni i tumor supresor geni^[5]. Među svim navedenim parametrima, jasno je da najkontroverznije mesto pripada fokalnoj neuroendokrinoj diferencijaciji (NED) u KP, koja je i dalje predmet brojnih istraživanja. Neki autori nalaze vezu između NED, tumorskog gradusa i loše prognoze, naročito nakon androgen supresivne terapije^[1]. Sa druge strane neki autori ne nalaze vezu između broja NED tumorskih ćelija i loše prognoze^[27, 30]. Međutim, fokalna NED se češće nalazi u KP sa gorom prognozom (Gleason score 7 (4+3) vs. 7 (3+4)) i smanjenom pozitivnošću na androgen^[28].

Za dokazivanje primarnog KP opšte je prihvaćen niz procedura koji podrazumeva: digitorektalni pregled prostate ili rektalni tuše, određivanje serumskog PSA, EHO pregled prostate, najbolje transrektalnim pristupom i biopsiju prostate sa najmanje 10-12 tkivnih uzoraka^[33], koja se izvodi na kraju, na osnovu prethodno navedenih pregleda. U cilju rane dijagnostike, tj. ranog skrininga KP od nesumnjivo najvećeg značaja je određivanje serumskog PSA. Smatra se da su vrednosti PSA do 4 ng/ml u granicama referentnih vrednosti. Postoji i preporuka da PSA ima različite

normalne vrednosti u zavisnosti od životnog doba, ali nije široko prihvaćena. Najbolju dijagnostičku graničnu vrednost za KP ima dijagnostički test preoperativni vrednosti ukupnog serumskog PSA od 10 ng/ml^[29]. Drugi pregledi, laboratorijski, radiografski, endoskopski, kompjuterizovana tomografija ili magnetna rezonanca od pomoći su i primenjuju se po potrebi kao dopunska metoda, prvenstveno za određivanje kliničkog stadijuma bolesti, tj. stadiranje^[30]. Precizno stadiranje KP je od nesumnjivog značaja za predikciju kliničkog ponašanja i adekvatan terapijski pristup. Tumor, nodalni i metastatski sistem stadiranja (TNM) za KP prvi put je uveden 1992. godine od strane Američkog zajedničkog komiteta za rak (eng. American Joint Committee on Cancer - AJCC) i Internacionalne unije protiv raka (eng. International Union Against Cancer - UICC)^[3]. Poslednje promene u stadiranju karcinoma prostate AJCC je uvela 2010. godine^[10]. Iako su kriterijumi za procenu kliničkog stadijuma jasno definisani još uvek postoje nedoumice u prevođenju ovih kriterijuma u rutinsku hiruršku patološku praksu nakon radikalne prostatektomije. Postoji neslaganje između kliničkog i patološkog stadiranja tumora (tabela 1) zbog nedovoljne preciznosti podataka dobijenih različitim dijagnostičkim procedurama. Samo u 36% slučajeva prisutna je podudarnost između kliničkog i patološkog stadijuma.

Tabela 1: Uporedni prikaz kliničke i patološke TNM klasifikacije iz 2010. godine (AJCC).

Klinička TNM klasifikacija		Patološka TNM klasifikacija	
Primarni tumor T		Primarni tumor rT	
TX	Primarni tumor se ne može oceniti	Tx	-
T0	Primarni tumor nije prisutan	pT0	Nema evidentiranog tumora u prostatektomiji
T1	Klinički inaparentan tumor nepalpabilan bez vizuelizacije imidžing metodama	pT1	Nije patološka T1 klasifikacija
T1a	Slučajan histološki nalaz u ≤ 5% resektovanog tkiva	pT1a	-
T1b	Slučajan histološki nalaz u > 5% resektovanog tkiva	pT1b	-
T1c	Tumor identifikovan u iglenoj biopsiji sa prisutnom elevacijom RSa	pT1c	-
T2	Tumor ograničen na prostatu	pT2	Tumor ograničen na organ
T2a	Tumor prisutan u ≤ 1/2 jednog lobusa	pT2a	Unilateralan, zahvata jednu 1/2 ili manje - najveći prečni tumor ≤ 5mm
T2b	Tumor prisutan u više od 1/2 jednog lobusa ali ne u oba	pT2b	Unilateralan, zahvata više od jedne 1/2 ali ne oba lobusa - > 5mm ≤ 16mm
T2c	Tumor prisutan u oba lobusa	pT2s	Bilateralan bolest ≤ 16mm
T3	Tumor probija kapsulu i širi se izvan nje	pT3	Ekstraprostatično širenje
T3a	Unilateralno i bilateralno ekstrakapsularno širenje tumora	pT3a	Ekstraprostatično širenje sa mikroskopskom invazijom vrata bešike
T3b	Tumor zahvata semene kesice	pT3b	Invazija semenih kesica
T3c	-	pT3c	-
T4	Zahvata i fiksira susedne strukture: semene kesice, spoljašnji sfinkter, rektum, mokraćnu bešiku, m. levator ani i ili pelvični zid	pT4	Invazija rektuma, m. levator ani i/ili zid karlice, mokraćne bešike i spoljašnjeg sfinktera
T4a	-	pT4a	-
T4b	-	pT4b	-
Regionalni limfni nodusi (NX)		Regionalni limfni nodusi (rNX)	
NX	Regionalni limfni nodusi nisu procenjeni	NX	Regionalni limfni nodusi nisu pronađeni
N0	Nisu prisutne metastaze u regionalnim limfnim nodusima	N0	Metastaze nisu prisutne u regionalnim limfnim nodusima
N1	Metastaze su prisutne u regionalnim limfnim nodusima	N1	Metastaze su prisutne u regionalnim limfnim nodusima
		N1a	Jedan pozitivan limfni nodus najvećeg prečnika ≤ 2mm
		N1b	Jedan pozitivan limfni nodus > 2mm u najvećem prečniku
N2	-	N2	≥ 2 pozitivna limfna nodusa
N3	-	N3	-
Udaljene metastaze		Udaljene metastaze	
MH	-	MX	-
M0	Nisu prisutne udaljene metastaze	M0	Nisu prisutne udaljene metastaze
M1a	Metastaze u neregionalnim limfnim nodusima	M1a	Metastaze u neregionalnim limfnim nodusima
M1b	U kostima	M1b	U kostima
M1s	Na drugim mestima sa ili bez zahvatanja kostiju	M1c	Na drugim mestima sa ili bez zahvatanja kostiju

Prekursori karcinoma prostate. Najznačajnije među prekursorima KP su prostatična intraepitelna neoplazija (PIN) i atipična sitno-acinusna proliferacija (ASAP).

PIN predstavlja ćelijsku proliferaciju u acinusima i duktusima sekretornog epitela sa citološkim i arhitektonskim promenama uz očuvanu histoarhitekturu^[6]. Incidenca

PIN u biopsijama prostate je u proseku 9% (između 4-16%) što čini 115.000 novodijagnostikovanih slučajeva svake godine u SAD (na 1.300.000 biopsija 217.730 su karcinomi prostate)^[20]. Učestalost i obim PIN povećava se sa godinama pacijenta, prema respektivnim studijama prevalencije i vremenskim studijama sa razvojem karcinoma za od 5 do 10 godina^[38]. Geografski položaj i rasa, takođe, utiču na pojavu PIN^[39]. Crnci imaju veću prevalenciju PIN u starosnoj grupi između 50. i 60. godine od belaca, za razliku od Azija-ta, koji generalno imaju značajno nižu incidenciju PIN kao i stopu klinički otkrivenih karcinoma prostate u odnosu na mušku populaciju SAD-a^[38]. Učestalost HG PIN udruženog sa karcinomom prostate je značajno povećana (73%) u odnosu na zdravu populaciju muškaraca (32%). PIN je podeljen na: PIN lakog stepena (eng.: low grade PIN, LG PIN), prethodno označavan kao PIN gradus I i PIN teškog stepena (eng.: high grade PIN, HG PIN), prethodno označavan kao PIN gradus II i III. Klinički je od većeg značaja HG PIN lezija jer je veoma često udružena sa karcinomom. LG PIN lezija ima ograničen praktični značaj, ali ipak zahteva praćenje pacijenata^[30]. Prostatična intraepitelna neoplazija može da nastane u svim delovima prostate, ali se ipak najčešće nalazi u perifernoj, ređe u prelaznoj, a veoma retko u centralnoj zoni prostate. Glavne mikroskopske karakteristike obe lezije su displastični epitel sa poremećenim nukleo-citoplazmatskim odnosom i uvećanim jedrima, očuvan bazalni ćelijski sloj (koji kod HG PIN može biti fokalno prekinut), kao i intaktna bazalna membrana (tabela 2). Kod LG PIN epitel je umereno displastičan, zadebljan i pseudostratifikovani. Značajnija displazija uočava se kod HG PIN. Opisano je oko 15 različitih tipova, ali prema Bostwick-u postoje 4 histološka oblika HG PIN lezija: resičast (eng.: tufting), mikropapilarni, kribriformni i zaravnjen (eng.: flat)^[4]. Druga dva podtipa se retko dijagnostikuju.

Tabela 2: Dijagnostički kriterijumi za različite oblike PIN-a.

	LG PIN	HG PIN
Arhitekturni izgled	Epitelne ćelije zgomilane i stratifikovane sa iregularnim rasporedom	Slično kao LG PIN sa prisutna četiri histološka oblika
Citološke karakteristike: jedra	Uvećana sa varijacijama u veličini	Uvećana sa varijacijama u veličini i obliku
Hromatin	Normalan	Povećane gustine, zgusnut i zgomilan
Nukleolusi	Retko prominentni (10%)	Prominentni
Sloj bazalnih ćelija	Intaktan	Moguć prekid kontinuiteta
Bazalna membrana	Intaktna	Intaktna

U svrhu detektovanja bazalnog ćelijskog sloja koristi se imunohistohemijsko bojenje na citokeratin - 34 B E 12. Uz pomoć ovog antitela dokazano je da je povećanje gradusa PIN lezija u direktnoj vezi sa progresivnim prekidom kontinuiteta bazalnog ćelijskog sloja. Takođe, koriste se i HMWCK za citoplazmatsku ekspresiju i p63 za jedarnu ekspresiju. PIN je udružen sa izraženim promenama fenotipa i genotipa između benignog epitela i karcinoma uz značajno oštećenje ćelijske diferencijacije i kontrolnih mehanizama sa napredovanjem faza karcinogeneze. Indikatori ovih promena su bcl-2 onkoprotein, c-erbB-2, članovi porodice faktora rasta, C-myc i transkripcioni faktor regulacije ćelijske proliferacije. Nakon postavljanja dijagnoze PIN na iglenoj biopsiji klinički je preporučeno ponavljanje biopsije za jednu godinu. Međutim, ako je uz PIN postavljena dijagnoza i atipične sitnoacinusne proliferacije (ASAP) period za ponovljenu biopsiju skraćuje se na 3 do 6 meseci uz praćenje vrednosti serumskog PSA^[6].

ASAP je još jedna diferencijalno dijagnostička zamka koja se karakteriše brojnim sitnim, atipičnim acinusima u iglenim biopsijama prostate koji pokazuju samo neke patohistološke karakteristike KP, ali nedovoljne za njegovu dijagnozu. Osnovne morfološke karakteristike ASAP-a su: veliki broj acinusa u uzorku tkiva, infiltrativni rast, mitotske figure, prominentni nukleolusi u oko 10% acinusnih ćelija, hiperhromazija i uvećanje nukleusa i intraluminalna sekrecija mucina^[12, 14]. Neka istraživanja ukazuju na značajno veću učestalost PIN i ASAP, kao i na njihovu udruženost sa KP koja se kreće od 25-70%, što direktno utiče na potrebu ponavljanja biopsije^[31].

Benigna hiperplazija prostate se karakteriše uvećanjem prostate sa stvaranjem tipičnih nodularnih formacija. Sve to rezultuje suženjem prostatične uretre, što je uzrok prvih kliničkih simptoma u vidu otežanog mokrenja, koji su retki pre 50. godine života, dok se broj obolelih osoba progresivno povećava sa svakom sledećom decenijom. Na autopsiji se nalazi u čak oko 90% muškaraca starosti od 70 do 80 godina. Pretpostavlja se da nastaje kao posledica hormonskog disbalansa, odnosno relativnog viška estrogena ili dejstva dihidrotestosterona. Prostata sa benignom hiperplazijom je gumaste konzistencije, sa nodusima prečnika do 1 cm, i mikrocistično izmenjena. Nodusi su građeni od umnoženih žlezda i strome, pri čemu su žlezde obložene urednim dvorednim epitelom bez atipije. Pojedine žlezde mogu biti cistično proširene i ispunjene amorfnim sadržajem, često sa intraluminalnim papilarnim projekcijama. Najbitniji klinički značaj BHP ogleda se u činjenici da se ne radi ni o kakvoj premalignoj leziji.

CILJ RADA

Opšti cilj rada je ispitati neke od kliničkih, biohemijskih i patohistoloških karakteristika karcinoma prostate, prostatične intraepitelne neoplazije i benigne hiperplazije prostate. Iz navedenih opštih, izdvojeni su sledeći konkretni ciljevi: odrediti prosečnu starost pacijenata, ispitati demografske karakteristike u smislu mesta stanovanja i stepena stručne spreme, ispitati vrednosti serumskog PSA, lokalizaciju promene u prostati svih pacijenata, kao i Gleason skor kod karcinoma prostate.

MATERIJAL I METODE

U retrospektivnom istraživanju su korišćeni klinički i biohemijski podaci 169 pacijenata lečenih na Odeljenju za urologiju KBC Kosovska Mitrovica, kao i rezultati histopatološke obrade operativnog ili biopsijskog materijala sa Instituta za patologiju Medicinskog fakulteta u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici u periodu od 1. januara 2008. do 31. decembra 2017. godine. Serumski nivo ukupnog PSA svih pacijenata određivan je Abbott IMx testom pre rektalnog pregleda, cistoskopije, biopsije, ili kateterizacije. Lokalizacija promena određena je ili ultrazvučnim pregledom (EHO) abdomena ili transrektalnim ultrazvučnim pregledom (TRUS). Nakon ovih analiza, rađena je TRUS vođena biopsija prostate (6 do 12 uzoraka) ili radi-

kalna prostatektomija, a definitivna dijagnoza postavljena je patohistološki.

Za statističku obradu podataka, korišćene su deskriptivne i analitičke metode. Numeričke varijable su prikazane kao aritmetička sredina, medijana, standardna devijacija, minimalna i maksimalna vrednost a učestalosti kategorijalnih varijabli su prikazane apsolutnim i relativnim brojevima. Od analitičkih metoda za testiranje razlike srednjih vrednosti numeričkih varijabli korišćena je jednofaktorska analiza varijanse- ANOVA sa Tukey posthoc testom, Kruskal-Wallis-ov test i Mann-Whitney U test- test sume rangova. Za testiranje učestalosti kategorijalnih varijabli korišćen je hi-kvadrat test. Kriterijum za statističku značajnost je bio $p < 0,05$. Za statističku obradu rezultata korišćen je softverski program SPSS Statistics 22.

REZULTATI

Posmatrani uzorak čini 169 ispitanika muškog pola koji su se lekaru javili zbog problema sa prostatom u periodu od početka 2008. do kraja 2017. godine. Na tabeli 3. prikazana je distribucija BHP, PIN i KP po ispitivanim godinama.

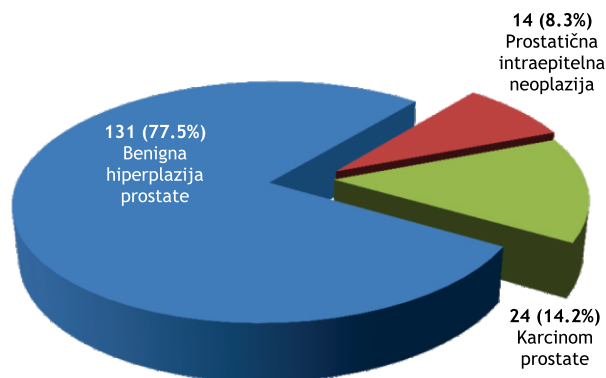
Tabela 3. Učestalost pacijenata sa prostatičnim promenama u posmatranom periodu.

Dijagnoza	Godina											Ukupno
	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.	2013.	2014.	2015.	2016.	2017.		
BHP	23	11	23	12	14	16	8	10	3	11	131	
PIN	2	1	1	2	1	/	/	1	1	5	14	
KP	6	1	1	/	4	9	1	2	/	/	24	
Ukupno	31	13	25	14	19	25	9	13	4	16	169	

Najveća učestalost prostatičnih promena je bila u 2008. (18,3%), 2010. (14,8%), 2012. (11,2%) i 2013. godini (14,8%), dok je u ostalim godinama učestalost bila manja od 10%.

Među svim ispitanicima, BHP je imala najveću učestalost, kod 77,5% pacijenata, svaki sedmi pacijent je imao KP, a PIN je bila dijagnostikovana kod 8% pacijenata (grafikon 1). Učestalosti dijagnoza prostate se statistički značajno razlikuju (hi-kvadrat=149,5; $p < 0,001$).

Grafikon 1. Distribucija ispitanika prema dijagnozi



Na tabeli 4. prikazane su sociodemografske karakteristike pacijenata sa ispitivanim bolestima prostate.

Tabela 4. Sociodemografske karakteristike ispitanika prema dijagnozi

Varijable	Dijagnoza			p
	Benigna hiperplazija prostate	Prostatična intraepitelna neoplazija	Karcinom prostate	
Ukupan broj n (%)	131 (77.5)	14 (8.3)	24 (14.2)	
Starost (godine), AS±SD	70.3±7.3	70.0±6.5	72.5±9.2	0.415
Mesto stanovanja				
Selo n (%)	77 (58.8)	3 (21.4)	8 (33.3)	0.50
Grad n (%)	54 (41.2)	11 (78.6)	16 (66.7)	
Stručna sprema				
Nekvalifikovani n (%)	26 (19.8)	2 (14.3)	4 (16.7)	0.958
Srednja stručna sprema n (%)	96 (73.3)	11 (78.6)	19 (79.2)	
Visoka stručna sprema n (%)	9 (6.9)	1 (7.1)	1 (4.2)	

AS- aritmetička sredina, SD- standardna devijacija

Prosečna starosna dob svih ispitanika je bila 70,6±7,5 godina, Min-Max (51-89). Srednja vrednost godina starosti pacijenata sa BHP iznosi 70,3±7,3, pacijenata sa PIN 70,0±6,5 a kod pacijenata sa KP 72,5±9,2. Starosna dob pacijenata se ne razlikuje statistički značajno prema dijagnozi (F=0,884; p=0,415).

Kod pacijenata koji su imali BHP učestalost gradskog stanovništva je bila 41,2%, dok su učestalosti muškaraca iz grada znatno veće kod PIN, 78,6% i kod KP, gde dve trećine pacijenata živi u gradu. Mesto stanovanja je statistički značajno povezano sa dijagnozom prostatičnih promena (hi-kvadrat= 11,005; p=0,004).

Stručna sprema pacijenata nije statistički značajno povezana sa dijagnozom prostatičnih promena (hi-kvadrat= 0,647; p=0,958).

Metodom ultrazvučne dijagnostike patoloških promena u prostati, kao i makroskopskim pregledom u celosti otklonjene prostate, određena je i njihova lokalizacija, a dobijeni rezultati prikazani su na tabeli 5.

Tabela 5. Distribucija lokalizacije prostatičnih promena prema dijagnozi

Varijable	Dijagnoza			Ukupno
	Benigna hiperplazija prostate n (%)	Prostatična intraepitelna neoplazija n (%)	Karcinom prostate n (%)	
Periferni delovi lobusa	0 (0)	13 (92.9)	20 (83.3)	33 (19.5)
Centralni deo prostate	116 (88.5)	1 (7.1)	0 (0)	117 (69.2)
Difuzno	15 (11.5)	0 (0)	4 (16.7)	19 (11.2)
Ukupno	131 (100.0)	14 (100.0)	24 (100.0)	169 (100.0)

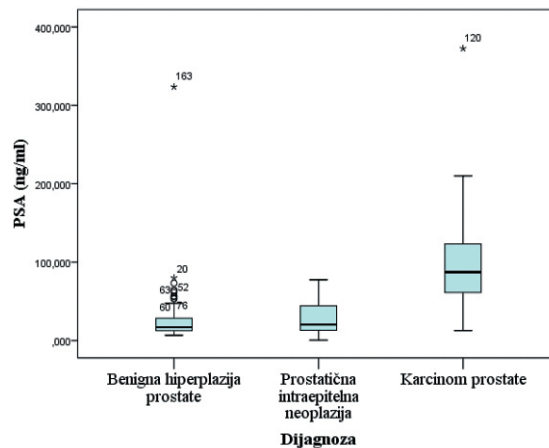
Učestalost lokalizacija promena prostate se statistički značajno razlikuje prema dijagnozi prostatičnih promena (hi-kvadrat=147,854; p<0,001). U centralnim delovima prostate se nalazi 116 (88,5%) svih BHP sa statistički značajnom razlikom (hi-kvadrat=102,08; p<0,001), dok su u 15 (11,5%) slučajeva promene difuznog karaktera. Periferni delovi lobusa su statistički značajno češće zahvaćeni promenama kod PIN i KP (hi-kvadrat=135,895; p<0,001). Naime, 13 (92,9%) PIN i 20 (83,3%) KP bilo je lokalizovano u perifernim delovima prostate. U 4 (16,7%) slučajeva, KP zahvatao je skoro celu prostatu i tada se radilo o uznapredovalim karcinomima.

Kod svih pacijenata sa patološkim promenama u prostati, pre bilo koje dijagnostičke ili operativne procedure, određene su i vrednosti ukupnog serumskog PSA, a dobijeni rezultati prikazani su na grafikonu 2.

Medijana serumskih vrednosti PSA kod pacijenata sa BHP iznosi 17,0 ng/ml (opseg 6,7-323,6), kod pacijenata sa PIN iznosi 20,4 ng/ml (opseg 0,4-77,6) i kod KP 87,2 ng/ml (opseg 12,7-372,5). Medijana vrednosti PSA se statistički

značajno razlikuje prema dijagnozi prostatičnih promena (hi-kvadrat=46,933; p<0,001). Razlika PSA je statistički značajna između BHP i KP (p<0,001), kao i između PIN i KP (p<0,001), ali nije statistički značajna između BHP i PIN (p=0,476).

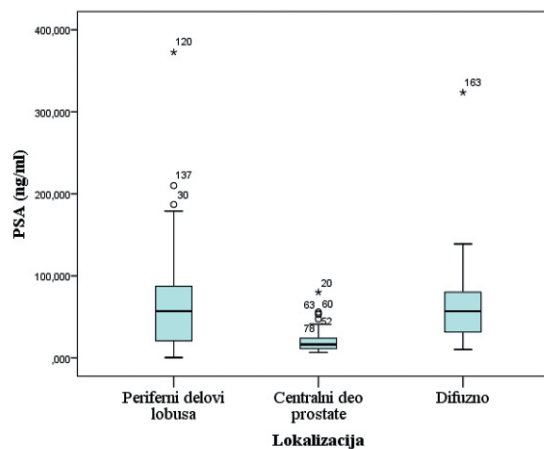
Grafikon 2. Vrednosti PSA prema dijagnozi prostatičnih promena



Vrednosti serumskog PSA razmatrane su i sa aspekta lokalizacije patoloških promena, a dobijeni rezultati prikazani su na grafikonu 3.

Medijana vrednosti PSA kod pacijenata sa promenama u perifernim delovima lobusa prostate iznosi 57,0 ng/ml (opseg 0,4-372,5), kod pacijenata sa promenama u centralnom delu prostate iznosi 16,3 ng/ml (opseg 6,7-80,0) i kod difuznih promena prostate 56,9 ng/ml (opseg 10,2-323,6). Medijana vrednosti PSA se statistički značajno razlikuje prema lokalizaciji prostatičnih promena (hi-kvadrat=47,096; p<0,001). Razlika PSA je statistički značajna između perifernih delova lobusa i centralnog dela prostate (p<0,001), kao i između centralnog dela prostate i difuznih promena (p<0,001), ali nije statistički značajna između perifernih delova lobusa i difuznih promena (p=0,894).

Grafikon 3. Vrednosti ukupnog serumskog PSA prema lokalizaciji prostatičnih promena



Određivanje Gleason skora je važan prognostički parametar, a njegova prosečna vrednost u ispitivanim karcinomima prostate je 7,32±1,4, Min-Max (5-10). Rezultati njegovih vrednosti prema lokalizaciji KP prikazani su na tabeli 6.

Tabela 6. Vrednosti Gleason skora prema lokalizaciji prostatičnih promena.

Lokalizacija prostatičnih promena	Broj	Aritmetička sredina	SD	Medijana	Min	Max
Periferni delovi lobusa	19	7,1	1,3	7,0	5,0	10,0
Difuzno	3	8,7	0,6	9,0	8,0	9,0
Ukupno	22	7,3	1,4	7,0	5,0	10,0

Medijana Gleason skora kod pacijenata sa KP u perifernim delovima lobusa prostate iznosi 7,0 (opseg 5,0-10,0) a kod difuznog KP 9,0 (opseg 8,0-9,0). Medijana vrednosti Gleason skora je statistički značajno veća kod pacijenata koji su imali difuzni KP u odnosu na pacijente sa lokalizacijom KP u perifernim delovima lobusa ($U=8,50$; $p=0,046$).

DISKUSIJA

Među svim bolestima prostate najznačajnije mesto pripada BHP, PIN i KP, koji je nesumnjivo najznačajnija patološka promena u prostati i predstavlja drugi po učestalosti maligni epitelni tumor u muškaraca. Svake godine se beleži porast dijagnostikovanih KP, kako u svetu, tako i kod nas^[16,19]. U ispitivanom materijalu od početka 2008. do kraja 2017. godine obrađeno je 169 različitih prostatičnih promena. Njihova najveća učestalost zabeležena je u 2008. (18,3%), 2010. (14,8%), 2012. (11,2%) i 2013. godini (14,8%), dok je u ostalim godinama učestalost bila manja od 10%. generalno, ne postoji značajni porast obolelih ni od jedne ispitivane bolesti prostate, što nije u saglasnosti sa nalazima drugih autora. Međutim, činjenice da je među svim ispitanicima, BHP imala statistički najveću učestalost od 77,5% pacijenata ($p<0,001$), dok je svaki sedmi pacijent imao KP, a PIN bila dijagnostikovana kod samo 8% pacijenata su u saglasnosti sa nalazima drugih autora. Incidenca PIN u biopsijama prostate je u proseku 9% (između 4-16%)^[20]. Sve bolesti prostate retke su pre 50. godine. Prosečna starosna dob svih naših ispitanika je bila 70,6±7,5 godina, bez statistički značajne razlike između ispitivanih patoloških promena ($p=0,415$). Najmlađi pacijent imao je 51, a najstariji 89 godina. Srednja vrednost godina starosti pacijenata sa BHP iznosi 70,3±7,3, pacijenata sa PIN 70,0±6,5 a kod pacijenata sa KP 72,5±9,2. Nije bilo pacijenata mlađih od 50 godina, što je u skladu sa literaturnim podacima, prema kojima svega 1% KP u SAD-u se dijagnostikuje se u tom periodu, ali se može javiti i kod mladih osoba, čak u dece i adolescenata^[9]. Sa svakom sledećom decenijom povećava se broj obolelih, pre svega od BHP, dok se oko deceniju kasnije počinju PIN i KP^[38,25]. I u našem ispitivanom uzorku, KP se javlja kod starijih pacijenata u odnosu na starosnu dob obolelih, naročito od BHP. Kod pacijenata koji su imali BHP učestalost gradskog stanovništva je bila 41,2%, dok su učestalosti muškaraca iz grada statistički znatno veće kod PIN, 78,6% i kod KP, gde dve trećine pacijenata živi u gradu ($p=0,004$). Mijović nalazi da 60% ispitivanih muškaraca živi na selu [30]. Dobijeni podaci su ohrabrujući, jer mogu da se tumače sve većom zdravstvenom prosvetnošću stanovnika kako gradskih, tako i ruralnih oblasti. Među svim ispitanicima, najveći broj je bio srednjeg obrazovanja, ali bez statistički značajne razlike ($p=0,958$), što je u skladu sa nalazima drugih autora^[30].

Metodom ultrazvučne dijagnostike i makroskopskim pregledom u celosti otklonjene prostate, određena je lokalizacija BHP, PIN i KP. Najveći broj BHP i to 88,5% se statistički značajno češće ($p<0,001$) nalazi u centralnim delovima prostate, dok su PIN i KP značajno češće lokalizovani u perifernim delovima prostate ($p<0,001$). Čak 83,3% KP nalazi se u perifernom delu prostate, što je u skladu sa nalazima drugih autora koji navode da najčešće nastaje u perifernom delu prostate (75%), zatim u prelaznoj zoni, a izuzetno retko u centralnim delovima prostate^[17,23,24]. Mijović nalazi KP u perifernim delovima u 84,3% slučajeva^[30]. Kod svih pacijenata sa patološkim promenama u prostati, pre bilo koje dijagnostičke ili operativne procedure, određene su i vrednosti ukupnog serumskog PSA. Normalne vrednosti iznose 4 ng/ml i ne zavise os starosne dobi ispitivane osobe. Međutim, čak i kod pacijenata sa serumskim PSA manjim od 4 ng/ml, nalazi se karcinom prostate u preko 35% kao intraprostatični, što pokazuje da serumski PSA ne može realno biti idealno sredstvo za skrining i rano otkrivanje karcinoma^[8,34]. U obrađenom materijalu prosečna vrednost serumskog PSA kod BHP iznosi 17,0 ng/ml (6,7-323,6), kod pacijenata sa PIN iznosi 20,4 ng/ml (0,4-77,6) i kod KP 87,2 ng/ml (12,7-372,5) sa statistički značajnom razlikom između BHP i KP, kao i između PIN i KP ($p<0,001$). Dobijeni podaci za KP su u skladu sa podacima iz literature^[36]. Prosečne vrednosti serumskog PSA kod PIN znatno su niže od prethodnih, što je, takođe, u skladu sa podacima iz literature, koji navode da PIN, kada postoji samostalno, ne dovodi do značajnog uvećanja vrednosti serumskog PSA^[37]. Mijović nalazi vrednosti serumskog PSA kod KP 97,49 ng/ml (6-960,4 ng/ml), kod PIN 10,65 ng/ml (3,16-27,61 ng/ml) i kod BHP 11,65 ng/ml (0,8-31,2 ng/ml)^[30]. U skladu sa navedenim su i rezultati serumskog PSA obrađeni sa aspekta lokalizacije patološke promene u prostati. Medijana vrednosti PSA kod pacijenata sa promenama u perifernim delovima iznosi 57,0 ng/ml (0,4-372,5), kod pacijenata sa promenama u centralnom delu iznosi 16,3 ng/ml (6,7-80,0) i kod difuznih promena prostate 56,9 ng/ml (10,2-323,6). Na osnovu ovakve distribucije pokazano je da se statistički značajno češće veće vrednosti serumskog PSA nalaze ako su promene lokalizovane u perifernim delovima prostate ($p<0,001$), što je još jedan od dokaza da KP, koji je kako je i u ovom istraživanju pokazano najčešće lokalizovan u perifernim delovima prostate, u većini slučajeva dovodi do značajnog porasta vrednosti serumskog PSA. Mijović nalazi da najbolju dijagnostičku graničnu vrednost za KP ima dijagnostički test preoperativni vrednosti ukupnog serumskog PSA od 10 ng/ml^[29]. Među svim prediktivnim i prognostičkim faktorima kada je KP u pitanju, jedno od najznačajnijih mesta zauzima zbirni histološki gradus, odnosno Gleason skor koji je predstavlja stepen diferencijacije malignog tumora i može iznositi od 2-10. U našem istraživanju njegova prosečna vrednost je 7,32±1,4, Min-Max (5-10), što je u saglasnosti sa nalazima drugih autora^[15,11,12,18]. Mijović nalazi KP Gleason score-a 7, i to kod skoro jedne polovine (47,14%) pacijenata^[30]. U našem istraživanju veći Gleason skor dijagnostikovani su kod KP koji su imali difuzni oblik sa medijanom od 9,0 (opseg 8,0-9,0) i statistički značajnom razlikom ($p=0,046$). ovaj nalaz se može objasniti činjenicom da su difuzni tumori većeg volumena, duže traju i vremenom postaju maligniji, to sve rezultuje i većim Gleason skorom.

ZAKLJUČAK

U ispitivanom uzorku najčešće je dijagnostikovana BHP u 77,5% slučajeva, a najređe PIN u 8,3%. Prosečna starosna dob svih ispitanika je bila 70,6±7,5 godina (51-89) bez značajne razlike između dijagnoza. PIN i KP su značajno češće dijagnostikovani kod osoba iz gradske sredine. U centralnim delovima prostate se značajno češće nalazi BHP u

88,5%, dok su periferni delovi prostate značajno češće mesta lokalizacije PIN i KP. Medijana serumskih vrednosti PSA je statistički najveća kod KP-87,2 ng/ml (12,7-372,5), naročito onima koji su pretežno lokalizovani u perifernim

delovima prostate - 57,0 ng/ml (0,4-372,5). Prosečna vrednost Gleason skora u KP je $7,32 \pm 1,4$ (5-10), sa značajno većim vrednostima kod difuznih KP-9,0 (8,0-9,0).

LITERATURA

1. Abrahamsson PA, Falkner S, Falt K, Grimelius L. The course of neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas: an immunohistochemical study testing chromogranin A as an 'endocrinemarker'. *Pathol Res Pract* 1989; 185:3 73-80.
2. Baisden BL, Kahane H, Epstein JI: Perineural invasion, mucinous fibroplasia, and glomerulations: diagnostic features of limited cancer on prostate needle biopsy. *Am J Surg Pathol* 1999, 23: 918-924.
3. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RP, Kennedy BJ. American Joint Committee on Cancer staging manual for staging of cancer, 4th edn. Philadelphia, PA: Lippincott, 1992.
4. Bostwick DG, Amin MB, Dundore P, Marsh W, Schultz DS. Architectural patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol*, 1993; 24: 298-310.
5. Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond ME, Amin MB, Cohen M, Crawford D, Go-spodarowicz M, Kaplan RS, Miller DS, Montironi R, Pajak TF, Pollack A, Strigley JR, Yarbrow JW: Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000, 124: 995-1000.
6. Bostwick DG, Qian J. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol*, 2004; 17: 360-379.
7. Bumbaširević V, Lačković V, Milićević NM, Milićević Ž, Mujović S, Obradović M, Pantić SB, Stefanović BD, Tripac D. *Histologija Medicinski fakultet, Beograd* 2005.
8. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL et al: Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 1995, 274, 1214-20.
9. Cook PJ, Doll R, Fellingham SA: A mathematical model for the age distribution of cancer in man. *Int J Cancer* 1969, 4:93-112. Edge S, Byrd DR, Compton CC et al. American Joint Committee on Cancer staging manual, 7th edn. New York: Springer, 2010.
10. Edge S, Byrd DR, Compton CC et al. American Joint Committee on Cancer staging manual, 7th edn. New York: Springer, 2010.
11. Epstein JI and Murphy WM: Diseases of the prostate gland and seminal vesicles. In Murphy WM, editor. *Urological Pathology*, second edition, WB Saunders, Philadelphia, 1997, pp 148-241.
12. Epstein JA, Jang XI: Prostate biopsy interpretation. Biopsy Interpretation series, third edition, Lippincott Williams&Wilkins, Wolters Kluwer Company, 2002.
13. Gartner I.P, Hiaatt J.L. Color textbook of Histology. WB Saunders Company, Philadelphia-Tokio, 2006.
14. Ghani KR, Grigor K, Tulloch DN, Bollina PR, Nc Neill SA: Trends in Reporting Gleason Score 1991 to 2001: Changes in the Pathologist's Practise. *Eur Urol* 2005, 45(2):196-201.
15. Gleason DF: Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Path* 1992, 3:273-279.
16. Globocan 2012 (IARC), Section of Cancer Surveillance (7/11/2016) Available from: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/prostate-new.asp>.
17. Greene DR, Wheeler TM, Egawa S, Weaver RP, Scardino PT: Relationship between clinical stage and histological zone of origin in early prostate cancer: morphometric analysis. *Br J Urol* 1991, 68: 499-509.
18. Humphrey PA: Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate, *Mod Pathol* 2004; 17(3):292-306.
19. Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut": Incidencija i mortalitet od raka u Centralnoj Srbiji 2012, Registar za rak u Centralnoj Srbiji izveštaj br. 14 Beograd, 2014. Available from: www.batut.org.rs/download/publikacije/2012IncidencijaI mortalitetOdRaka 1.pdf.
20. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2011; 60: 277-300.
21. Krušlin B, Tomas D, Rogatsch H, Novosel I, Čupić H, Belicza M, Kraus O, Mikuz G: Periacinar clefting in the prostatic needle core biopsies: an important diagnostic criterion or a simple artifact?. *Virchows Archiv* 2003, 443, 4: 524-527.
22. Krušlin B, Tomas D, Čviko A, Čupić H, Odak LJ, Belicza M: Periacinar clefting and P63 immunostaining in prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic carcinoma. *Pathology&Oncology Research* 2006, vol 12, 4: 205-209.
23. McNeal JE, Price HM, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA: Stage A versus stage B adenocarcinoma of the prostate: morphological comparison and biological significance. *J Urol* 1988, 139: 61-65.
24. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA: Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol* 1988, 12: 897-906.
25. Mijović M, Vukićević D, Mitić N, Knežević M, Đerković B: Periacinarne pukotine u adenokarcinomu prostate, prostaticnoj intraepitelnoj neoplaziji i benignoj hiperplaziji prostate. *Praxis Medica* 2010; 38 (3-4), 1-7.
26. Mijović M, Vukićević D, Đerković B, Nedeljković V, Vitković L: Značaj periacinusnih pukotina kao pomoćnog dijagnostičkog kriterijuma u dijagnozi adenokarcinoma prostate Gleason score-a 7 (3+4) i Gleason score-a 7 (4+3) i njihov odnos prema parametrima od prediktivnog značaja. *Praxis Medica* 2014; 43 (4), 59-69.

-
27. Mijović M, Ćorac A, Smiljić S, Savić S, Mandić P, Vitković L, Leštarević S, Janićijević Hudomal S: Correlation of focal neuroendocrine differentiation in prostate cancer with parameters of predictive value. *Vojnosanitetski pregled* 2018 (M23) (Vojnosanitetski pregled, 2018 OnLine-First (00):19-19 Details Full text (1268 KB) <https://doi.org/10.2298/VSP170930019M> je dostupan na strani <http://doiserbia.nb.rs/issue.aspx?issueid=3045>) (u štampi)
 28. Mijović M, Vukićević D, Đerković B, Nedeljković V, Vitković L: Prognostički značaj Gleason score-a 7 (3+4) i Gleason score-a 7 (4+3) u adenokarcinomu prostate u odnosu na klinički stadijum, tkivni androgen status i stepen neuroendokrine diferencijacije. *Praxis Medica* 2014; 43 (1), 1-12.
 29. Mijović M, Vukićević D, Đerković B, Savić S, Vitković L, Nedeljković V: Specifičnost i senzitivnost preoperativnih vrednosti ukupnog serumskog prostata specifičnog antigena u dijagnostici najčešćih patohistoloških promena prostate. *Praxis Medica*, 2017; 46 (1-2), 7-19.
 30. Mijović M. Fokalna neuroendokrina diferencijacija adenokarcinoma prostate u korelaciji sa histološkim gradusom, kliničkim stadijumom i preoperativnim vrednostima serumskog prostata specifičnog antigena, doktorska disertacija, 2010, Priština, Kosovska Mitrovica.
 31. Moore CK, Karikehalli S, Nazeer T, Fisher HA, Kaufman RP Jr, Mian BM: Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small proliferation in the contemporary era. *J Urol* 2005; 173(1):70-2.
 32. O Dowd GJ, Veltri RW, Craig Miller M, Strum SB: The Gleason score: a significant biologic manifestation of prostate cancer aggressiveness on biopsy. *PCRInsights* 2001; No 4, Vol. 1.
 33. Parker C, Gillissen S, Heidenreich A, Horwich A. ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 (5): 69-77.
 34. Partin AW, Kattan MW, Subong EN et al.: Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localised prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997, 277: 1445-51.
 35. Popov I, Radošević Jelić Lj, Prostate specific antigen (PSA) in the diagnosis and treatment of prostate carcinoma, advances and controversies. *Srp Arh Celok lek*, 2001; 129(5-6):159-162.
 36. Ramos CG, Carvahal GF, Mager DE, Haberer B, Catalona WJ: The effect of high grade prostatic intraepithelial neoplasia on serum total and percentage of free prostate specific antigen levels. *J Urol* 1999, 162: 1587-1590.
 37. Ronnett BM, Carmichael MJ, Carter HB, Epstein JI: Does high grade prostatic intraepithelial neoplasia result in elevated serum prostate specific antigen levels? *J Urol* 1993, 150: 386-389.
 38. Sakr WA, Billis A, Bostwick DG, Ekman P, Wilt T. Epidemiology of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Scand J Urol Nephrol*, 2000; 205: 11-18.
 39. Stamatiou K, Alevizos A, Agapitos E, Sofras F. Incidence of impalpable carcinoma of the prostate and of non-malignant and precarcinomatous lesions in Greek male population: an autopsy study. *Prostate*, 2006; 66: 1319-1328.

ANALIZA VREDNOSTI VITAMINA D U SERUMU U AKUTNOM VIRUSNOM BRONHIOLITISU

AUTORI

Vujnović Živković Zorica¹, Marković Jovanović Snežana¹, Živković Jovan¹, Čukalović Mirjana¹, Novaković Tatjana¹, Stamatović Dragana², Krdzić Jelena¹, Mitić Jadranka¹, Ristić Radica¹, Ilić Aleksandra³, Živković Predrag⁴

¹ Medicinski Fakultet Priština, sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici, Srbija

² Pedijatrijska ordinacija "Primum Vivere", Kruševac, Srbija

³ Medicinski Fakultet Priština, sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici, Srbija

⁴ Fakultet Tehničkih Nauka Priština, sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici, Srbija

KORESPONDENT

Zorica Vujnović Živković

Medicinski fakultet
Univerziteta u Prištini,
sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici
zorica.zivkovic@med.pr.ac.rs

SAŽETAK

Uvod: Bronhilitis je akutno virusno oboljenje donjih respiratornih puteva dece starosti do 2 godine, koje se manifestuje kašljem, zviždanjem i odbijanjem hrane. Najčešći uzročnik je respiratorni sincicijalni virus. Vitamin D je steroidni hormon koji se sintetise u koži nakon izlaganja suncu ili se unosi hranom. Otkrićem Vitamin D Receptora i hidroksilirajućih enzima u imunim ćelijama, sagledana je potencijalna uloga vitamina D u održavanju imune homeostaze. Utvrđeno je da vitamin D indukuje stvaranje antimikrobnog polipeptida, cathelicidin, koji ima i antibakterijsku i antivirusnu ulogu.

Cilj rada: Utvrditi da li su nivoi vitamina D u serumu sniženi, kod pacijenata obolelih od akutnog virusnog bronhilitisa, koji žive na Centralnom Kosovu.

Metodi rada: U ovu prospektivnu studiju uključena su deca uzrasta do 2 godine, 34 ispitanika, kod kojih je dijagnostikovao težak oblik akutnog virusnog bronhilitisa, koji je morao biti hospitalizovan. Prema unapred pripremljenom protokolu uzeti su anamnestički podaci, učinjena su antropometrijska merenja, urađene su standardne biohemijske analize i određene su vrednosti vitamina D u serumu.

Rezultati: Prosečni nivo vitamina D, izmeren kod svih ispitanika, iznosio je 35,5 ng/ml. Nakon stratifikacije po nivoima vitamina D, od ukupnog broja ispitanika, 62% je imalo normalne vrednosti nivoa vitamina D u serumu, dok je 38% imalo snižene vrednosti vitamina D. Vrednosti vitamina D niže od 20 ng/ml, imalo je 15% ispitivane dece. Kod dece uzrasta do 12 meseci utvrđena je statistička značajnost, negativnog smera između nivoa vitamina D u serumu i telesne visine ($r = -0,683$, $p = 0,010$) i između nivoa vitamina D i telesne mase ($r = -0,725$, $p = 0,005$). Kod dece uzrasta do 24. meseca utvrđena je statistička značajnost negativnog smera, između nivoa vitamina D i telesne visine ($r = -0,540$, $p = 0,011$).

Zaključak: Naše istraživanje je potvrdilo da deca obolela od akutnog virusnog bronhilitisa imaju značajnu deficijenciju vitamina D, iako je obavezno dodavanje vitamina D ishrani, kod dece do navršene 2. godine života.

Ključne reči: Akutni virusni bronhilitis, nivo vitamina D u serumu.

ENGLISH

SERUM VITAMIN D ANALYSIS IN ACUTE VIRAL BRONCHIOLITIS

Vujnović Živković Zorica¹, Marković Jovanović Snežana¹, Živković Jovan¹, Čukalović Mirjana¹, Novaković Tatjana¹, Stamatović Dragana², Krdzić Jelena¹, Mitić Jadranka¹, Ristić Radica¹, Ilić Aleksandra³, Živković Predrag⁴

¹ Faculty of Medicine, University of Pristina, Serbia

² Pediatric Clinic "Primum Vivere", Kruševac, Serbia

³ Faculty of Medicine, University of Pristina, Serbia

⁴ Faculty of Technical Sciences, University of Pristina, Serbia

SUMMARY

Introduction: Bronchiolitis is an acute viral disease of lower respiratory pathways in children under 2 years of age. It is manifested by coughing, whistling and refusing food intake. The most common cause of bronchiolitis is a respiratory syncytial virus. Vitamin D is a steroid hormone which is synthesized in the skin after sun exposure or food intake. With discovery of Vitamin D receptors and hydroxylated enzymes in immune cells, a potential role for Vitamin D in maintaining

immune homeostasis was seen. It has been established that Vitamin D induces a change of the antimicrobial polypeptide, cathelicidin, which has both antibacterial and antiviral roles.

Objective: Determine whether the serum Vitamin D levels in acute viral bronchiolitis patients from Central Kosovo is lowered.

Methods: This prospective study included 34 children aged up to 2 years, that have been diagnosed with the heavy form of acute viral bronchiolitis. Blood was drawn from all subjects to analyze serum Vitamin D levels.

Results: Average levels of Vitamin D, measured in all subjects, was 35.5 ng/ml. After Vitamin D levels stratification, 62% of the subjects had normal levels of serum Vitamin D, while 38% of the subjects had lower levels of serum Vitamin D. 15% of children had lower levels than 20 ng/ml. With children of ages up to 12 months there was a statistical significance of negative direction between Vitamin D serum levels and body height ($r=-0.683$, $p=0.010$) and between Vitamin D serum levels and body weight ($r=-0.725$, $p=0.005$). With children of ages up to 24 months there was only a statistical significance of negative direction between Vitamin D levels and body height ($r=-0.540$, $p=0.011$).

Conclusion: Our research confirmed that children with acute viral bronchiolitis have a significant deficiency of Vitamin D, although it's a required addition to nutrition for children under the age of 2 years.

Key words: acute viral bronchiolitis, serum Vitamin D levels.

UVOD

Bronhiolitis je akutno virusno oboljenje donjih respiratornih puteva dece starosti do 2 godine, koje se manifestuje kašljem, zviždanjem i odbijanjem hrane 1. Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike i kliničkog pregleda.

U studijama rađenim u Severnoj Americi (USA), utvrđen je porast obolelih u proteklih nekoliko godina. Tako je u sezoni 1996/97. bilo 188 obolele odojčadi na 1000 zdrave, dok je u sezoni 2002/03., taj broj iznosio 265/1000 2. U velikoj studiji u V. Britaniji (UK) broj hospitalizovanih zbog akutnog virusnog bronhiolitisa (AVB) kod dece, uzrasta do 12 meseci iznosio je 24,2 na 1000 zdrave dece 3. Kod akutnog virusnog bronhiolitisa, stopa oboljevanja je visoka, ali je stopa smrtnosti niska, i ona se kreće u UK 2,9 do 5,3 (USA) umrlih na sto hiljada dece, uzrasta do 12 meseci 4,5.

Najčešći uzročnik AVB je RSV (respiratory syncytial virus), sa najvećom incidencijom razboljevanja u zimskim mesecima, između decembra i marta. Smatra se da je 90% dece zaraženo ovim virusom u prve 2 godine života, i da njih 40% oboli od infekcije donjih respiratornih puteva, u toku prve infekcije ovim virusom 6.

RSV ima brojna imunomodulatorna svojstva. Stimuliše Th2 limfocite, koji luče interleukin 5 (IL-5), koji na mesto infekcije regrutuje veliki broj eozinofila. Takođe, može da dovede do nastanka lokalne sinteze IgE antitela. Titar ovih antitela je u direktnoj korelaciji sa stepenom težine bolesti. Čini se da kaskada medijatora i citokina nakon akutne infekcije RSV, dovodi do specifičnih patoloških promena, tako da se u 1/3 ovih bolesnika posle AVB javlja alergijska astma 7.

Osim RSV, AVB može biti izazvan i rinovirusom, corona virusom, humanim metapneumovirusom, adeno virusom, virusom influence.

Vitamin D je steroidni hormon koji se sintetisuje u koži nakon izlaganja suncu ili se unosi ishranom, bogatom vitaminom D.

25 hidroksi vitamin D (25(OH)D), je glavni cirkulišući metabolit vitamina D, i služi za standardna merenja nivoa vitamina D u serumu. Nivo vitamina D u serumu zavisi od vremena koje se provede na suncu, ishrane, dodatka ishrani, geografske širine, godišnjeg doba, godina starosti, boje kože i od pokrivenosti kože odećom. 8 Evaluacijom najčešćih poremećaja i njihovog odnosa sa vitaminom D, zaključeno je da je poželjan nivo cirkulišućeg vitamina D,

najmanje 30 do 40 ng/ml (75 do 100 nmol/L). Nivoi 25(OH)D između 20 do 30 ng/ml (50 do 75 nmol/L), smatraju se relativnom insuficijencijom. Smatra se da je optimalni nivo za dobar imuni odgovor i za dobro zdravlje viši od 40 ng/ml (100nmol/L) 9.

Do skoro se mislilo da vitamin D ima jedino ulogu u metabolizmu koštanog tkiva i održavanju homeostaze kalcijuma, ali otkrićem Vitamin D Receptora (VDR) i hidroksilirajućih enzima u imunim ćelijama, sagledana je potencijalna uloga vitamina D u održavanju imune homeostaze i prevenciji razvoja autoimunih oboljenja 10,11. Direktno ili indirektno 1,25(OH)2D (1, 25 dihidroksi vitamin D), kontroliše više od 200 gena, uključujući i gene odgovorne za regulaciju ćelijske proliferacije, diferencijacije, apoptozu i angiogenezu 12.

Utvrđeno je da se vitamin D receptori i njegovi metabolički enzimi nalaze u ćelijama imunog sistema: T ćelijama, aktiviranim B ćelijama i dendritičnim ćelijama 13,14.

Vitamin D indukuje stvaranje antimikrobnog polipeptida, cathelicidin, u epitelijalnim ćelijama bronhiola, koji ima i antibakterijsku i antivirusnu ulogu 15.

CILJ RADA

Cilj rada je da se utvrdi da li su nivoi vitamina D sniženi kod pacijenata obolelih od AVB, koji žive na Centralnom Kosovu.

MATERIJAL I METODE

Ova prospektivna studija sprovedena je nakon pribavljanja dozvole Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta, Priština, sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici i uz pismenu saglasnost roditelja.

U ovu studiju uključena su deca uzrasta do 2 godine, kod koje je dijagnostikovana akutni virusni bronhiolitis, koji je morao biti hospitalizovan, zbog teškog oblika oboljenja. Bilo je ukupno 34 ispitanika.

Kosovo i Metohija se prostire u okviru sledećih geografskih koordinata: širina: 41° 50' 58" i 43° 15' 42" i dužina: 20° 01' 30" i 21° 48' 02". Prosečna nadmorska visina iznosi oko 800m. Klima je župska i submediteranska. Takva klima je uslovljena zaklonjenošću visokim planinama. Odlikuje se toplim, suvim letima i oštrijim zimama u odnosu na umere-

no kontinentalnu klimu. Količina padavina je manja od 1000 mm godišnje.

Naše istraživanje je sprovedeno u jesenjim i zimskim mesecima.

Kriterijumi za uključivanje dece u ovo istraživanje bili su: dete uzrasta od 0 meseci do napunjena 24 meseca života, sa akutnim znacima virusne infekcije (povišena temperatura, curenje iz nosa bistrog sekreta, odbijanje podoja, loše spavanje), kašljem, gušenjem i otežanim čujnim disanjem.

U istraživanje su uključena deca čiji su roditelji potpisali pristanak.

Kriterijumi za isključivanje iz studije bili su: deca koja su imala prelome u prethodnoj godini, kao i deca sa teškim oboljenjima koja su mogla da utiču na kardiopulmonalni status, deca sa imunodeficijencijom, teškim neurološkim ili metaboličkim oboljenjima ili bilo kojom hroničnom bolešću.

Nakon prijema u odeljenje, svakom detetu je uzeta anamneza i učinjen je detaljan klinički pregled. Izmereni su parametri vitalnih funkcija (puls, broj respiracija, saturacija kiseonikom). Takođe su obavljena antropometrijska merenja (TM, TV). Na osnovu tih merenja izračunat je BMI i određen je BMI percentili, na osnovu percentilnih krivulja. U prvih 12 sati od prijema u odeljenje, uziman je uzorak krvi za ispitivanje, i to za: biohemijsku analizu i ukupni vitamin D. Deo analiza je odmah odrađen, dok se za vitamin D, krv, nakon centrifugiranja, zamrzavala na -70°C , do dana kada je urađena analiza. Sve analize su odrađene na automatskom analizatoru Cobas e 411 (Roche Diagnostic GmbH-68298 Mannheim Germany).

Za statističku obradu rezultata korišćen je softverski program SPSS Statistics 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Sva obeležja posmatranja u ovoj studiji su opisana deskriptivnim parametrima: aritmetička sredina \pm standardna devijacija (SD), minimalne i maksimalne vrednosti i koeficijent varijacije (CV), prikazana su prema svojim karakteristikama u obliku tabela i grafikona. Statističko poređenje izvršeno je parametarskim metodama za dve grupe podataka (Student-ov t test za vezane i nezavisne uzorke) i neparametarskim metodama (Pearson-ov χ^2 test). Minimalni nivo značajnosti za određivanje teoretskih vrednosti svih korišćenih testova bio je 0,05.

REZULTATI

34 ispitanika, uzrasta od 0,3 do 2,00 godine, bilo je hospitalizovano zbog teškog oblika akutnog virusnog bronhiolitisa. Prosečna starost iznosila je 1,10 godina. Od ukupnog broja ispitanika, bilo je više dece muškog pola, njih 21 (61,8%). Prosečna visina iznosila je 0,8 m, prosečna težina 10,1 kg i BMI, $15,4 \text{ kg/m}^2$. Od ukupno 34 ispitanika, njih 26 (76,5%), bilo je dobro uhranjeno. Pothranjene dece bilo je 15%, dok je 9% ispitanika imalo prekomernu težinu, određenu na osnovu percentilnih krivulja BMI.

Prosečni nivo vitamina D, izmeren kod svih ispitanika, iznosio je $35,5 \text{ ng/ml}$ i prikazan je u tabeli 1.

Tabela 1. Vrednosti izmerenog nivoa vitamina D kod ispitanika
Table 1. The measured vitamin D levels in subjects

Grupa/ group	Broj/ No	Aritmetička sredina	SD	Medijana	Min	Max
Bronhiolititis ac. / Bronchiolitis ac.	34	35.5	16.4	34.4	4.8	70.0

aritmetička sredina / arithmetic mean, No - number, SD - standardna devijacija / standard deviation, Medijana / median, Min / minimum value, Max / the maximum value

Nakon stratifikacije po nivoima vitamina D, od ukupnog broja ispitanika, 62% je imalo normalne vrednosti nivoa vitamina D, dok je 38% imalo snižene vrednosti vitamina D. Vrednosti vitamina D niže od 20 ng/ml , imalo je 15% ispitivane dece (tabela 2).

Tabela 2. Raspodela dece po težini deficijencije vitamina D
Table 2. Distribution of children by levels of vitamin D deficiency

Podela dece po nivoima vitamina D / Distribution of children by levels of vitamin D deficiency	Bronhiolititis ac. / Bronchiolitis ac.	
	Broj/ No	%
Teška deficijencija/ serious deficiency	1	2.9
Deficijencija/ deficiency	4	11.8
Laka deficijencija/ low deficiency	8	23.5
Normalne vrednosti/ normal value	21	61.8
Ukupno/ in total	34	100.0

Kod ukupnog broja ispitivane dece, obolele od AVB nije utvrđena statistički značajna povezanost između nivoa vitamina D i telesne visine ($r = -0.298$, $p = 0.087$), kao ni između nivoa vitamina D i telesne mase ($r = -0.311$, $p = 0.073$) i nivoa vitamina D i indeksa telesne mase ($r = -0.190$, $p = 0.282$).

Takođe, nije utvrđena statistički značajna povezanost između nivoa vitamina D i nivoa kalcijuma, fosfora, alkalne fosfataze i vrednosti C-reaktivnog proteina, kod ispitivane dece, što se vidi iz table 3.

Tabela 3. Korelacije između nivoa vitamina D i biohemijskih parametara (kalcijum, fosfor, alkalna fosfataza i C reaktivni protein) kod dece obolele od akutnog virusnog bronhiolitisa.

Table 3. Correlation between vitamin D levels and biochemical parameters (calcium, phosphorus, alkaline phosphatase and C-reactive protein) in children with acute viral bronchiolitis.

Grupa/ group	Korelacija / Correlation	Ca	P	ALP	CRP
Bronhiolititis ac. / Bronchiolitis ac.	r	-0.082	-0.148	-0.210	0.066
	p	0.645	0.404	0.702	0.710
	n	34	34	34	34

Ca - kalcijum, P- fosfor, ALP- alkalna fosfataza, CRP- C reaktivni protein
Ca- calcium, P- phosphorus, ALP- alkaline phosphatase, CRP- C-reactive protein

Nakon raspodele dece po uzrastu, prva grupa do navršanih 12 meseci života i druga, do navršanih 24 meseca života, bilo je 13 ispitanika u prvoj grupi i 21 ispitanik, u drugoj grupi.

Prosečni nivo vitamina D, u prvoj grupi ispitanika iznosio je $34,56 \text{ ng/ml}$, dok je kod druge grupe ispitanika prosečan nivo vitamina D iznosio $36,11 \text{ ng/ml}$, (tabela 4). Između prve i druge grupe dece obolele od AVB nije utvrđena statistički značajna razlika u novima vitamina D.

Tabela 4. Vrednosti nivoa vitamina D kod dece obolele od akutnog virusnog bronhiolitisa, prve i druge grupe.

Table 4. Levels of vitamin D in children with acute viral bronchiolitis, grouped by age.

	Starosne grupe/ age groups	Broj	\bar{x}	SD	Med	Min	Max	
Vitamin D	0-12 meseci/ month	13	34.56	18.67	34.76	4.85	70.00	U=132.0 p=0.873
	13-24 meseci/ month	21	36.11	15.31	34.04	11.72	66.76	

x - aritmetička sredina / arithmetic mean, No - number, SD - standardna devijacija / standard deviation, Med / median, Min / minimum value, Max / the maximum value.

U tabeli 5 prikazane su antropometrijske karakteristike obe grupe ispitanika.

Tabela 5. Antropometrijske karakteristike ispitanika obe grupe
Table 5. Anthropometric characteristics of both groups

Antropometrijske mere / anthropometric characteristics	Starosne grupe / age groups	Broj / No	\bar{x}	SD	Med	Min	Max	
Telesna visina (m) / Body height (m)	0-12 meseci / months	13	0.67	0.07	0.66	0.55	0.78	t=8.391 p<0.001***
	13-24 meseci	21	0.83	0.04	0.84	0.77	0.90	
Telesna masa (kg) / Body weight (kg)	0-12 meseci / months	13	7.55	1.95	7.15	4.60	12.0	t=5.841 p<0.001***
	13-24 meseci / months	21	10.80	1.30	11.0	8.0	13.0	
BMI (kg/m ²) / Body mass index (kg/m ²)	0-12 meseci / months	13	16.39	1.80	16.33	13.21	19.72	t=1.148 p=0.260
	13-24 meseci / months	21	15.72	1.55	15.22	13.15	18.75	

x - aritmetička sredina / arithmetic mean, No - number, SD - standardna devijacija / standard deviation, Med / median, Min / minimum value, Max / the maximum value.

Ispitivanjem povezanosti između nivoa vitamina D u serumu i antropometrijskih parametara, kod prve i druge grupe ispitanika, utvrđena je osrednja statistička značajnost, negativnog smera između nivoa vitamina D i telesne visine ($r=-0,683$, $p=0,010$), i jaka statistička značajnost negativnog smera između nivoa vitamina D i telesne mase ($r=-0,725$, $p=0,005$), kod dece uzrasta do 12 meseci. Kod druge grupe dece, uzrasta do 24 meseca, utvrđeno je da postoji osrednja statistička značajnost negativnog smera, između nivoa vitamina D i telesne visine ($r=-0,540$, $p=0,011$). To se vidi u tabeli 6.

Tabela 6. Korelacije između vrednosti vitamina D i antropometrijskih parametara (TV, TM, BMI) prema starosnim grupama dece sa AVB
Table 6. Correlation between vitamin D levels and anthropometric parameters (TV, TM, BMI) of children with AVB grouped by age

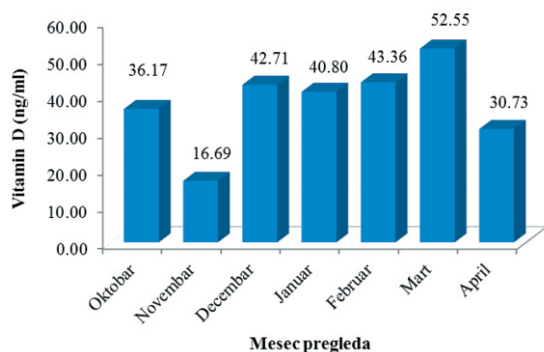
Starosne grupe / age groups	Korelacija / Correlations	TV	TM	BMI
0-12 meseci / months	r	-0.683	-0.725	-0.346
	p	0.010	0.005	0.247
	n	13	13	13
13-24 meseci / months	r	-0.540	-0.263	-0.036
	p	0.011	0.249	0.878
	n	21	21	21

* $p<0.05$, ** $p<0.01$

TV - telesna visina, TM - telesna masa, BMI - indeks telesne mase
TV - body height, TM - body weight, BMI - body mass index

Od ukupnog broja hospitalizovane dece obolele od akutnog virusnog bronhilitisa, najniži nivoi vitamina D, izmereni su novembra meseca (grafikon 1).

Grafikon 1. Vrednosti vitamina D dece sa akutnim bronhilitisom po mesecima pregleda
Graph 1. Review of values of vitamin D in children



DISKUSIJA

Ovim istraživanjem pokušali smo da odgovorimo na pitanje da li su kod dece obolele od AVB, snižene vrednosti nivoa vitamina D u serumu.

U našoj studiji bilo je 34 ispitanika, kod kojih je dijagnostikovana težak oblik AVB. Prosečni nivo vitamina D iznosio je 34,4 ng/ml. U ovoj grupi je deficijencija (< 20 ng/ml) vitamina D prisutna u 15% dece, dok je 3% imalo nivo vitamina D niži od 10 ng/ml. Laka deficijencija vitamina D je pronađena kod 23% ispitanika. Zadovoljavajući nivo vitamina D u serumu imalo je 62% dece.

Slični rezultati, prikazani su u studiji, u Španiji, gde je od 48 ispitanika obolelih od AVB, 52% ispitanika imalo snižene vrednosti vitamina D 16.

McNally je u svojoj studiji utvrdio da deca koja su primljena u pedijatrijsku intenzivnu negu, zbog teških infekcija donjih respiratornih puteva, imaju niže vrednosti vitamina D 17. Prospektivna studija kohorte dece koja su na rođenju bila vitamin D deficijentna, pokazala je da su ta deca sklona povećanom riziku od razvoja respiratornih infekcija RSV u prvoj godini života 18.

U našem istraživanju nakon raspodele po uzrastu, u prvoj godini života utvrđena je inverzna povezanost između nivoa vitamina D u serumu i telesne dužine i telesne mase ispitanika, dok je u drugoj godini života utvrđena inverzna povezanost vrednosti vitamina D i telesne dužine ispitanika. Najniže vrednosti vitamina D u serumu ispitanika, izmerene su novembra meseca.

Rezultati našeg istraživanja su u skladu sa istraživanjem Inamo i saradnika, u Japanu, na 28 ispitanika, koji su utvrdili da je teška deficijencija vitamina D (<10 ng/ml), udružena sa težom kliničkom slikom oboljenja 19.

I Belderbos i saradnici su dokazali da je deficijencija vitamina D kod zdrave novorođenčadi udružena sa povećanim rizikom oboljevanja od AVB u prvoj godini života 20.

Takođe, Camargo i saradnici su potvrdili u studiji kohorte kod novorođenčadi, N. Zeland, da sniženi nivoi vitamina D u serumu na rođenju, povećavaju rizik oboljevanja od akutnog bronhilitisa u trećem mesecu života 21.

U kanadskoj studiji više od 50% dece mlađe od dve godine, nema zadovoljavajući nivo vitamina D u serumu, iako dnevno dobijaju 400 IU/dan vitamina D 22. Udruženje pedijatar Kanade preporučuje da deca u prvoj godini života, u cilju profilakse, dobijaju dnevno 400 IU/dan vitamin D, ili 800 IU/dan ukoliko žive severnije od 55-og stepena geografske širine. Smatra se da je ova dnevna doza vitamina D dovoljna da spreči nastanak rahitisa, ali da nije dovoljna da postigne koncentraciju od 30 ng/ml i više, koja štiti od razvoja drugih bolesti. Zato kanadsko udruženje pedijatar smatra da je možda adekvatnije da se dnevna doza prilagođava težini deteta, sto bi značilo da bi odojčad i mala deca trebalo da dobijaju 100 IU/kg/dan, radi postizanja optimalnog nivoa vitamina D u serumu 23.

Američka Akademija Pedijatar preporučuje da sva deca dobijaju u prvoj godini života 400 IU/dan, vitamina D u cilju profilakse 24.

Jackson i saradnici smatraju da ispitanici kod kojih je uzročnik akutnog virusnog bronhilitisa, rinovirus, su verovatni kandidati kod kojih će se razviti rekurentni vizing i koji mogu razviti astmu 25. Do istog zaključka su dosli i Roberg i saradnici 26, kao i Lemanske i saradnici u svojoj velikoj studiji kohorte COAST (Childhood Origins of Asthma) 27.

ZAKLJUČAK

Naše istraživanje je potvrdilo da deca obolela od akutnog virusnog bronhilitisa imaju značajnu deficijenciju vitamina D. Obzirom da se radi o deci kod koje se obavezno preporučuje dodavanje vitamina D, iznenađuje činjenica da su vrednosti ovog parametra snižene.

Iz ovoga proističe potreba da se preispitaju preparati prisutni na tržištu, adekvatnost doziranja pojedinih preparata, ažurnost roditelja i njihovo prihvatanje preporuka i na kraju prilagođavanje preporuka geografskoj širini.

Napomena:

Ovaj rad je proistekao iz jednog dela doktorske disertacije, pod nazivom "Vrednosti vitamina D kod dece sa bronhopneumonijama", dr Zorice Vujnović Živković.

LITERATURA

1. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. *Pediatrics* 2014;134:e1474; originally published online October 27, 2014.
2. Wainwright C: Acute viral bronchiolitis in children- a very common condition with few therapeutic options. *Paediatr Respir Rev* 2010, 11:39-45. quiz 45.
3. Murray J, Bottle A, Sharland M, Modi N, Aylin P, Majeed A, Saxena S, Medicines for Neonates Investigator G: Risk factors for hospital admission with RSV bronchiolitis in England: a population-based birth cohort study. *PLoS One* 2014, 9:e89186.
4. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, Fukuda K: Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003, 289:179-186.
5. Fleming DM, Pannell RS, Cross KW: Mortality in children from influenza and respiratory syncytial virus. *J Epidemiol Community Health* 2005, 59:686-690.
6. Meissner HC. Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22(suppl 2):S40-S44, discussion S44-S45.
7. Nestorović B. I sar. *Pedijatrijska pulmologija*. 2. dopunjeno izd. Beograd: Jufeda; Kragujevac: Prizma, 2008. Str. 185-189.
8. Greenspan F, Gardner DG. *Basic and Clinical Endocrinology*. 6th edn. New York: Lange Medical books/ McGraw Hill Publishing, 2001:281-8.
9. Dawson- Hughes B, Heaney RP, Holick MP, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-6.
10. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116:2062-72.
11. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:Suppl:1689S-1696S.
12. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005; 26:662-87.
13. Mahon BD, Wittke A, Weaver V, Cantorna MT. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status CD4 positive T cells. *J Cell Biochem* 2003;89:922-932.
14. Adorini L, Penna G, Giarratana N, Roncari A, Amuchastegui S, Daniel KC, Uskokovic M. Dendritic cells as key targets for immunomodulation by Vitamin D receptor ligands. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:437-441.
15. Herr C, Shaykhi R, Bals R. The role of cathelicidin and defensins in pulmonary inflammatory diseases. *Expert Opin Biol Ther* 2007;7:1449-1461.
16. Moreno-Solis G, Gutierrez F, Torres-Borrego J et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels and bronchiolitis severity in Spanish infants. *Eur J Pediatr*; DOI 10.1007/s00431-014-2405-4.
17. McNally J, Leis K, Matheson LA, Karuananyake C, Sankaran K, Rosenberg AM. Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infection. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:981-988.
18. Belderbos M. Cord blood vitamin D deficiency predisposes to RSV lower respiratory tract infection. 7th International Respiratory Syncytial Virus Symposium. December 2010.
19. Inamo Y, Hasegawa M, Saito K, Hayashi R, Ishikawa T, Yoshino Y, Fuchigami T. Serum vitamin D concentrations and associated severity of acute lower respiratory tract infections in Japanese hospitalized children. *Pediatr Int* 2011;53(2):199-201.
20. Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, Lentjes E, Bloemen EM, Kimpen JL et al. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics* 2011;127(6):e1513-e1520.
21. Camargo CA, Ingham T, Wickens K, Thadhani R, Silvers KM, Epton MJ, Crane J. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics* 2011;127(1):e180-e187.
22. Roth DE. Bones and beyond: an update on the role of vitamin D in child and adolescent health in Canada. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007;32:770-7.
23. Pludowski P, Socha P, Karczmarewicz E, et al, Vitamin D supplementation and status in infants: a prospective cohort observational study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:93-9.
24. Wagner CL, Greer FR, American Academy of Pediatrics Section on breastfeeding, et al. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008;122:1142-52.

-
25. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(7):667-72.
 26. Roberg KA, Sullivan-Dillie KT, Evans MD, et al. Wheezing severe rhinovirus illnesses during infancy predict childhood asthma at age 6 years. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(1)Abstract 619.
 27. Lemanske RF, Jackson DJ, Gangnon RE, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(3):571-7.

EKSTRAKRANIJALNA KAROTIDNA ATEROSKLEROZA U GENEZI INFARKTA MOZGA U GRANIČNOJ OBLASTI SUPRATENTORIJALNE LOKALIZACIJE

KORESPONDENT

Vekoslav Mitrović

Medicinski fakultet Foča,
Univerzitet u Istočnom Sarajevu
vekoslav_mitrovic@yahoo.com

AUTORI

Mitrović Vekoslav¹, Marić Ramil³, Filipović-Danić Snežana², Petrović Novica¹¹ Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Medicinski fakultet Foča, Republika Srpska, BiH² Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini - Kosovska Mitrovica³ Univerzitetska bolnica Foča, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Uvod: Nastanak infarkta mozga u mnogome zavisi od statusa kolateralnog krvotoka i uslovljen je hemodinamskom nestabilnošću. Ovako nastali infarkti mozga obično se nalaze u graničnim vaskularnim zonama. Infarkti graničnih polja nastaju između vaskularnih teritorija ACA i ACM ili između ACM i ACP, duboki paraventrikularni infarkti u unutrašnjim graničnim zonama, klinasti ili trouglasti kortikalni infarkti, kao i veliki infarkti koji zahvataju celu irigacionu teritoriju ACM.

Cilj rada: Definisati aterosklerotsku stenozu unutrašnje karotidne arterije i njen značaj u genzi infarkta mozga u graničnoj oblasti supratentorijalne lokalizacije.

Materijal i metode: Inkluzioni kriterijum za uključivanje u studiju je postojanje infarktne lezije u unapred definisanoj graničnoj kortikalnoj i subkortikalnoj oblasti supratentorijalne lokalizacije. Podaci o ekstrakranijalnoj aterosklerotskoj karotidnoj bolesti dobijani su ultrasonografskim pregledom na komercijalnom dostupnom aparatu, sondama od 7-9 i 9-14 MHz. Kao kriterijum za procenu stepena karotidne stenozе korišćena je formula iz softvera aparata: $100 \times (A-B) / A$ pri čemu je A površina poprečnog preseka arterije na mestu najveće stenozе, a B površina poprečnog preseka slobodnog lumena arterije na mestu najveće stenozе.

Rezultati: U studiji je uključeno 30 selekcioniranih bolesnika, 12 (40%) osoba ženskog pola starosti od 47 - 79 ($\pm 62,3$ godina) i 18 (60%) muškog pola starosti od 43 - 79 ($\pm 58,7$ godina). Kortikalni infarkt prednje granične oblasti (ACA - ACM), viđen je kod 11 (36.6%), infarkt zadnje granične oblasti (ACM-ACP) kod 15 (50%), dok je subkortikalni infarkt između površinske i duboke grane a. cerebri medije (ACM - ACM), viđen kod 4 (13,4%) bolesnika.

Karotidna ateroskelroze u formi okluzije ili značajne stenozе sa unilateralnom lokalizacijom viđena je kod 6 (26%) bolesnika, dok su bilateralne promene bile prisutne kod 17 (74%) bolesnika. U grupi sa lokalizacijom infarkta (ACA+ACM) + (ACM+ACM) je statistički značajno učestalija bilateralna zahvaćenost unutrašnje karotidne arterije u odnosu na grupu bolesnika sa infarktom mozga zadnje granične oblasti ACM-ACP ($p = 0.018$).

Zaključak: Obostrano značajna steno-okluzivna aterosklerotska bolest unutrašnje karotidne arterije predstavlja veoma čest i statistički značajan nalaz kod obolelih sa infarktom graničnih polja supratentorijalne lokalizacije. Ovakav nalaz potkrepljuje patofiziološko objašnjenje ovog entiteta, i otvara adekvatne terapijske perspektive u prevenciji i lečenju ovakve vrste moždanog udara

Ključne reči: infarkt mozga, karotidna ateroskleroza.

ENGLISH

EXTRACRANIAL CAROTID ATHEROSCLEROSIS IN GENESIS INFARCTION BRAIN IN THE BORDER ZONES SUPRATENTORIAL LOCALIZATION

Mitrović Vekoslav¹, Marić Ramil³, Filipović-Danić Snežana², Petrović Novica¹¹ University of East Sarajevo, Faculty of Medicine Foča, Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina² Medical faculty University of Pristina (situated in K. Mitrovica)³ University Hospital Foča, Republika Srpska, Bosnia i Herzegovina

SUMMARY

Introduction: The emergence of brain infarction depends to a great extent on the status of collateral blood circulation and is associated with hemodynamic instability. This kind of brain infarction is usually found in border vascular zones. Infarction of borderline fields arises between vascular territories ACA and ACM or between ACM and ACP, deep paraventricular infarcts in internal border zones, wound or triangular cortical infarcts, as well as major infarctions involving the entire irrigated territory of ACM.

Aim: To define the atherosclerotic stenosis of the inner carotid artery and its significance in brain infarction genes in the borderline of supratentorial localization.

Material and methods: Inclusion criteria for inclusion in the study are the existence of an infarct lesion in a predetermined border cortical and subcortical area of supratentorial localization. Data on extracranial atherosclerotic carotid disease were obtained by ultrasonographic inspection of a commercially available apparatus, 7-9 and 9-14 MHz probes/catheter. As a criterion for assessing the degree of carotid stenosis, the formula of the apparatus software was used: $100 \times (A - B) /$ wherein A is the area of the cross-section of the artery at the site of the largest stenosis, and the B surface of the free lumen artery cross section on the largest stenosis site.

Results: The study included 30 selected patients, 12 (40%) females, aged 47-79, (± 62.3 years) and 18 (60%) male, aged 43-79 (± 58.7 years). Cortical infarction of the frontal border region (ACA - ACM) was seen in 11 (36.6%), 15 (50%) ACM - ACP infarct, while subcortical infarction between the surface and deep branches a. Cerebri media ACM - ACM, seen in 4 (13.4%) patients.

Carotid atherosclerosis in the form of occlusion or significant stenosis with unilateral localization was observed in 6 (26%) patients, while bilateral changes were present in 17 (74%) patients. In the ACA + ACM group (ACM + ACM), a statistically significant increase in bilateral carotid artery involvement was observed in the group of patients with cerebral infarction of the last ACM-ACP border region ($p = 0.018$).

Conclusion: The two-sided significant steno-occlusive atherosclerotic disease of the inner carotid artery is a very common and statistically significant finding in patients with endocardial infarction of supratentorial localization. This finding corroborates the pathophysiological explanation of this entity and opens up adequate therapeutic perspectives in the prevention and treatment of this kind of stroke.

Key words: brain infarction, carotid atherosclerosis.

UVOD

Ateroskleroza je polivaskularna hroničnainflamatorna bolest, koja postepeno i progresivno dovodi do zadebljanja zida arterije i sužavanja njenog lumena, uzrokujući na kraju otežano snabdevanje krvlju tj. hipoksiju ili infarkt organa. Patofiziološki mehanizam infarkta mozga kod pacijenta sa aterosklerotskom karotidnom bolešću može nastati u sklopu hipoperfuzije, arterijsko-arterijske embolizacije, aterotromboze in situ ili kombinacijom pomenutih mehanizama^[1]. Step en hipoperfuzije se proporcionalno povećava sa porastom stenoz e ACI i na kraju može rezultirati infarktom mozga^[2]. Nastanak infarkta mozga u mnogome zavisi od statusa kolateralnog krvotoka i uslovljen je hemodinamskom nestabilnošću. Ovako nastali infarkti mozga obično se nalaze u graničnim vaskularnim zonama^[3]. Infarkti graničnih polja supratentorijalne lokalizacije nastaju između vaskularnih teritorija ACA i ACM ili između ACM i ACP, duboki paraventrikularni infarkti u unutrašnjim graničnim zonama^[4]. Međutim, akutna tromboza in situ, koja često nastaje na bazi rupture nestabilnog plaka brzo dovodi do potpune okluzije i tada uzrokuje veliki cerebralni infarkt, često sa zahvatanjem cele vaskularne teritorije ACM, ne retko i ACA^[1].

Poznato je da iznenadna redukcija sistemskog arterijskog pritiska a time i protok, krvi kroz mozak može ići sa teškim disbalansom u nesigurnoj (kritičnoj) graničnoj cerebralnoj cirkulaciji, posebno kod pacijenta sa stenookluzivnim lezijama ekstra i intrakranijalnih arterijskih sudova. Ovakve epizode arterijske hipotenzije ma kog uzroka ako nastanu iznenada i brzo mogu da doprinesu nastajanju ishemijske lezije u graničnoj zoni^[5]. Na osnovama današnjih saznanja može se smatrati da postoji kontinuitet koji se proteže od prolaznih epizoda diskretne ishemije - koje ne

završavaju smrću neurona, preko epizoda umerene ishemije - koje dovode do gubitka izolovanih grupa neurona, pa sve do ozbiljnih epizoda - koje dovode do infarkta mozga^[6]. Klinička slika aterotrombotičke bolesti u ovoj distribuciji je najvarijabilnija od svih neurovaskularnih sindroma, a distribucija i veličina ishemičkog oštećenja, uglavnom, zavisi od stanja i razvijenosti anastomoza koje omogućavaju kolateralnu cirkulaciju kroz Willisov šestougao, sistem spoljne karotidne arterije i leptomeningealnih arterija^[7].

CILJ RADA

Definisati aterosklerotsku ekstrakranijalnu stenozu unutrašnje karotidne arterije i njen značaj u genezi infarkta mozga u graničnoj oblasti supratentorijalne lokalizacije.

MATERIJAL I METODE

U studiji je uključeno 30 selekcioniranih bolesnika, 12 (40%) osoba ženskog pola starosti od 47 - 79 ($\pm 62,3$ godina) i 18 (60%) muškog pola starosti od 43 - 79 ($\pm 58,7$ godina).

Inkluzioni kriterijum za uključivanje u studiju je postojanje infarktne lezije u unapred definisanoj graničnoj kortikalnoj oblasti supratentorijalne lokalizacije. Razmatrana su dva tipa infarkta granične zone. Kortikalni infarkt pregnje granične oblasti između arterije cerebri medije i arterije cerebri anterior (ACM-ACA), kortikalni infarkt zadnje granične oblasti između arterije cerebri medije i arterije cerebri posterior (ACM - ACP) i subkortikalni granični infarkt između površinskih i dubokih grana arterije cerebri medije (ACM-ACM). Za precizno određivanje vaskularne CT

anatomije koristili smo atlas po Damasio^[8]. Evaluacija je izvođena u mekotkivnim vrednostima prozora (optimalne vrednosti: W = 120, C = 35). Po potrebi su naknadno rađene sagitalne, koronarne i multiplanarne rekonstrukcije (MPR).

Podaci o ekstrakranijalnoj aterosklerotskoj karotidnoj bolesti dobijani su ultrasonografskim pregledom na komercijalnom dostupnom aparatu (GE-Logiq, P 5 Premium U.S.A.) sondama od 7-9 i 9-14 MHz.

Pregledana je zajednička karotidna arterija (ACC), karotidana bifurkacija, unutrašnja karotidna arterija (ACI) i spoljašnja karotidna arterija (ACE).

Kao kriterijum za procenu stepena karotidne stenozе korišćena je formula iz softvera aparata: $100 \times (A-B) / A$, pri čemu je A površina poprečnog preseka arterije na mestu najveće stenozе, a B površina poprečnog preseka slobodnog lumena arterije na mestu najveće stenozе.

Vrednost koja je bila statistički značajna iznosila je manje od 0,05. Razlika između grupa ispitanika testirana je t-testom. Za testiranje statističke značajnosti razlike učestalosti primenjen je test egzaktnе verovatnoće.

REZULTATI

Ispitivanu grupu činilo je 30 konsekutivnih bolesnika, 12 (40%) osoba ženskog pola starosti od 47 - 79 ± 62,3 godina i 18 (60%) muškog pola starosti od 43 - 79 ± 58,7 godina.

Kortikalni infarkt prednje granične oblasti između a. cerebri anterior i a. cerebri medije (ACA - ACM), imalo je 11 (36,6%), dok infarkt u zadnjem delu kortikalne granične oblasti između a. cerebri medije i a. cerebri posterior (ACM - ACP), 15 (50%) bolesnika. Subkortikalni infarkt između površinske i duboke grane a. cerebri medije (ACM - ACM), viđen je kod 4 (13,4%) bolesnika (Tabela 1.).

Tabela 1. Lokalizacija infarkta granične zone prema nalazima kompjuterizovane tomografije mozga (CTM)

Lokalizacija	Broj	%
Infarkt prednje granične zone (ACM-ACA)	11	36.6
Infarkt zadnje granične zone (ACM-ACP)	15	50.0
Infarkt subkortikalne granične zone (ACM-ACM)	4	13.4
Ukupno	30	100.0

Ultrazvučni pregled karotidnih arterija je pokazao visoki procenat karotidne steno-okluzivne aterosklerotske bolesti. Okluzija arterije karotis interne (ACI) je bila prisutna kod 8 (26,6%) bolesnika, stenoza od (70% do 99%) kod 11 (36,6%), stenoza od (50 - 69%) kod 4 (13,4%), dok je stenoza < 50 i uredan nalaz imalo 7 (23,4%) bolesnika (Tabela 2.).

Tabela 2. Distribucija bolesnika sa infarktom mozga prema stepenu stenozе unutrašnje karotidne arterije

Stepen stenozе	Broj	%
Okluzija	8	26.3
Stenoza 70-99%	11	36.6
Stenoza 50-69%	4	13.4
Stenoza < 50%	7	23,4
Ukupno	30	100.0

Karotidna bolest u formi okluzije ili značajne stenozе od 50 do 99% od ukupno 30 (100%), imalo je dve trećine 23 (76%) bolesnika. Značajna steno-okluzivna karotidna bolest sa unilateralnom lokalizacijom imalo je 6 (26%) bolesnika, dok su bilateralne karotidne promene u formi značajne stenozе i okluzija viđene kod 17 (74%) bolesnika (Tabela 3.).

Tabela 3. Distribucija bolesnika sa infarktom mozga prema stranama značajne steno-okluzivne karotidne bolesti.

Strana značajne karotidne stenozе ili okluzije	Broj	%
Unilateralna značajna karotidna steno-okluzivna bolest	6	26.0
Bilateralna značajna karotidna steno-okluzivna bolest	17	74.0
Ukupno	23	100.0

U grupi sa lokalizacijom infarkta (ACA+ACM) + (ACM+ACM) u odnosu na infarkt zadnje granične oblasti (ACM-ACP) statistički je značajno učestalija bilateralna steno-okluzivna aterosklerotska zahvaćenost unutrašnje karotidne arterije ($p = 0,018$).

DISKUSIJA

Danas se smatra da je ateroskleroza sistemska, difuzna bolest. Ciljno mesto rane ateroskleroze predstavljaju arterije, čiji endotel pokazuje funkcionalno promenjen odgovor. Lokalizacija lezija je multicentrična. Lezije koje su obično najviše izražene na jednom sistemu ili prisutne u vidu značajnih promena na više, ili celokupnom vaskularnom sistemu, dovode do mnogobrojnih kliničkih manifestacija i komplikacija poznatih kao sindrom ateroskleroze^[9]. Prevalenca i težina karotidne aterosklerozne bolesti, u opštoj populaciji, značajno koreliraju sa starošću, ukupnim holesterolom i kardiovaskularnim ishemijskim promenama. Podaci o prevalenci karotidne aterosklerozne bolesti potiču od rezultata ispitivanja kojima su obuhvaćene uglavnom nehomogene grupe ispitanika, u različitim sredinama i vremenskim periodima, uz korišćenje različite metodologije i tehnologije. Brojne studije ukazuju da asimptomatski karotidni aterosklerozni plakovi mogu da se otkriju u trećine starijih osoba ultrazvučnim metodom^[10]. Značajnu ateroskleroznu bolest ekstrakranijalnih karotidnih segmenata ima 25-30% osoba u kojih je zbog okluzivne bolesti perifernih arterija indikovano hirurško lečenje^[11]. U našoj studiji prosečna starost bolesnika iznosi oko 60 godina za oba pola, sa podjednakom distribucijom u 6. i 7. deceniji života, što je u saglasnosti sa većim brojem studija infarkta graničnih polja i epidemioloških studija moždanih udara uopšte^[6]. Približno 9% infarkta mozga pripada infarktima granične zone. Međutim, pojedini autori opisuju i procenat koji ne prelazi 2% od svih akutnih infarkta mozga^[12]. Kada stenoza kompromituje protok do kritički niskog nivoa razvija se cerebralna infarkcija, obično kao posledica tromboze unutrašnje karotidne arterije. Međutim, novostečena zapažanja se nisu uvek uklapala u hemodinamski koncept cerebrovaskularne insuficijencije. Ovaj zaključak je bio osnov za nastanak embolijske teorije^[13]. Izraz "arterijsko-arterijska" embolizacija je širi pojam koji ne potencira poreklo embolusa, već samo da potiče iz arterije. Ateroembolusi mogu poticati iz bilo koje arterije proksimalno od tačke impakcije.

Karotidni plak postaje komplikovan kada se u njemu javе regresivne promene zbog nesrazmere između metaboličkih potreba i mogućnosti novoformiranih krvnih sudova. Sve faze razvoja komplikovanog plaka podrazumevaju manji ili veći rizik nastanka ishemijske mozga mehanizmom atero-arterijske embolizacije^[14]. Ključno pitanje nije više zašto dolazi do ateroskleroze već zašto u životu osobe samo jedan ili nekoliko plakova od više ili mnogo njih u organizmu prolaze opasnu, akutnu, vulnerabilnu fazu kada su skloni trombozi i okluziji krvnog suda odnosno distalnoj embolizaciji^[15]. Naši rezultati ukazuju na veoma značajnu ulogu

stenookluzivne bolesti unutrašnje karotidne arterije, imajući u vidu da je u našem materijalu ovaj entitet utvrđen kod tri četvrtine bolesnika. Kod dve trećine bolesnika sa bolešću karotidne arterije utvrđena je signifikantna stenoza što podrazumeva smanjenje lumena od 60 - 99 %. Ovakav nalaz kao i nalaz da je dve trećine bolesnika imalo obostranu karotidnu bolest potvrđuje uopštenu tezu od neodvojivoj ulozi karotidne bolesti u patogenezi moždanih udara u graničnim poljima. Aktuelno raste interes za stav prema kojem hipoperfuzija i arterijsko-arterijski embolizam koegzistiraju u objašnjenju moždanih udara graničnih polja kod bolesnika sa steno-okluzivnom bolešću unutrašnje karotidne arterije.

Uprkos brojnim studijama, patogeneza graničnih infarkta i dalje ostaje diskutabilna, što je i slučaj u našem radu jer jedna četvrtina pacijenta sa infarktom granične oblasti nema značajnu tj. simptomatsku stenozu unutrašnje karotidne arterije. Po pitanju subkortikalnog graničnog infarkta, dostupni dokazi favorizuju hemodinamske mehanizme. Neke novije patološke i studije neuroimidžinga otvaraju mogućnost da embolijski mehanizam može povremeno doprinositi razvoju subkortikalnog graničnog infarkta^[16,17]. Veza između kortikalnog graničnog infarkta i hemodinami-

čke insuficijencije čini se slabijem nego kod subkortikalnog graničnog infarkta, osim kada su oba (kortikalni granični i subkortikalni granični infarkt) povezani, iako je ovo stanje u potpunosti nedokazano zbog dosadašnjeg malog broja bolesnika. Iako, embolijski mehanizam može biti uključen kod izolovanih graničnih infarkta, novija hipoteza samo delimično potkrepljena podacima, ističe da osnovni hemodinamski kompromis potpomaže razvoj infarkta u kortikalnoj graničnoj oblasti kada se mali emboluse pričvrste u distalnom polju, te dalji dokazi u korist ili protiv ove hipoteze se očekuju.

ZAKLJUČAK

Obostrano značajna stenoza-okluzivna aterosklerotička bolest unutrašnje karotidne arterije predstavlja veoma čest i statistički značajan nalaz kod obolelih sa infarktom graničnih polja supratentorijalne lokalizacije. Ovakav nalaz potkrepljuje patofiziološko objašnjenje ovog entiteta, i otvara adekvatne terapijske perspektive u prevenciji i lečenju ovakve vrste moždanog udara.

LITERATURA

1. Norrving B. Oxford Textbook of Stroke and Cerebrovascular Disease: Oxford University Press; 2014. Gavrilescu T, Carlos C, Clinical stroke syndromes: clinical-anatomical correlations. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1995; 7: 218
2. Markus HS, King A, Shipley M, Topakian R, Cullinane M, Reihill S, et al. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2010; 9(7):663-71.
3. Reinhard M, Gerds TA, Grabiak D, Zimmermann PR, Roth M, Guschlbauer B, et al. Cerebral dysautoregulation and the risk of ischemic events in occlusive carotid artery disease. *JNeurol.* 2008;255(8):1182-9.82.
4. Caplan LR. Caplan's stroke: a clinical approach: Elsevier Health Sciences; 2009. Hiroshi Y, Takashi K, Yoshihiko K et al. Selective Neuronal Damage and Borderzone Infarction in Carotid Artery Occlusive Disease: A 11 C-Flumazenil PET Study. *J Nucl Med* 2005; 46:1973-1979.
5. Isabelle Momjian-Mayor, Jean-Claude Baron. The Pathophysiology of Watershed Infarction in Internal Carotid Artery Disease. *Stroke.* 2005; 36: 567-577
6. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008, Update January 2009.
7. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: the ASCO (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27[5]:502-508.
8. Damasio H: A computed tomographic guide to the identification of cerebral vascular territories. *Arch Neurol* 1983;40:138-142
9. Moore WS: Fundamental Considerations in Cerebrovascular Disease. In Rutherford RB: *Vascular Surgery* 6E. Elsevier, 2005. p.1882-
10. Hogberg D, Kragstern B, Björck M, et al. Carotid artery atherosclerosis among 65-year-old Swedish men: a population-based screening study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;48:5-10.
11. Rockman CB, Hoang H, Guo Y, et al. The prevalence of carotid artery stenosis varies significantly by race. *J Vasc Surg* 2013;57:327-37.
12. Rajiv Mangla, B. Kolar, Jeevak Almast, Sven E. Ekholm. Border Zone Infarcts: Pathophysiologic and Imaging Characteristics. *RadioGraphics* 2011; 31:1201-1214.
13. Blackwood W, Hallpike JF, Kocen RS, Mair WGP. Atheromatous disease of the carotid arterial system and embolism from the heart in cerebral infarction: a morbid anatomical study. *Brain* 1969; 92:897.
14. Moore WS.: Surgical significance and management of the ulcerated carotid plaque. In: *Cerebrovascular insufficiency*; Ed.by: JJ Bergan, JST Yao. Grune&Stratton. New York, 1983; 199-212.
15. Eliasziw M, Kennedy J, Hill MD et al. Early risk of stroke after a transient ischemic attack in patients with internal carotid artery disease. *CMAJ*, 2004; 170:1105-1109.
16. Derdeyn CP, Khosla A, Videen TO, et al. Severe hemodynamic impairment and border zone- region infarction. *Radiology* 2001;220: 195-201.
17. CrossRef Medline. Seiler A, Jurcoane A, Magerkurth J, et al. T2W imaging within perfusion-restricted tissue in high-grade occlusive carotid disease. *Stroke* 2012;43:1831-36 CrossRef Medline.

PARAMETRI OKSIDATIVNOG STRESA KOD PACIJENATA SA MENIJEROVOM BOLEŠĆU

AUTORI

Stojanov A.¹, Stojanov J.²

¹ Klinika za neurologiju, Klinički centar Niš, Srbija

² Specijalna bolnica za psihijatrijske bolesti "Gornja Toponica", Niš, Srbija

KORESPONDENT

Aleksandar Stojanov

Klinika za neurologiju,
Klinički centar Niš

astojanov1986@gmail.com

APSTRAKT

Uvod: Uloga oksidativnog stresa kod pacijenata sa Menijerovom bolešću (MB) je još uvek nedovoljno istražena.

Cilj rada: Cilj je bio da se uporede serumski nivoi ukupnog i direktnog bilirubina, albumina, mokraćne kiseline i kreatinina kao parametra antioksidativnog statusa u serumu pacijenata sa MB sa vrednostima kod zdravih i pacijenata sa multiplom sklerozom (MS).

Metode: Pacijenti su podeljeni u tri grupe - 85 pacijenata sa MB, 75 zdravih ispitanika i 72 pacijenata sa MS. Pacijenti sa MB su podeljeni u grupe u odnosu na pol, starost u trenutku nastanka bolesti i broj napada u toku godine. Težina kliničkog ispoljavanja u toku napada je procenjivana skalom za procenu vrtoglavice (Vertigo Symptom Scale).

Rezultati: Serumski nivoi svih parametara bili su značajno niži kod pacijenata sa MB i MS u poređenju sa zdravom kontrolnom grupom ($p < 0,05$). U pogledu težine kliničkog ispoljavanja nađena je statistički značajna korelacija ($p < 0,001$), koja ukazuje na niži antioksidativni status kod pacijenata sa težim kliničkim ispoljavanjem.

Zaključak: Rezultati našeg istraživanja pokazuju značajno niže vrednosti svih ispitivanih parametara kod pacijenata sa MB u poređenju sa zdravom kontrolom, što može ukazivati na moguću ulogu oksidativnog stresa u patofiziologiji ovog oboljenja.

Ključne reči: Menijerova bolest, oksidativni stres, antioksidativni serumski status

ENGLISH

OXIDATIVE STRESS PARAMETERS IN PATIENTS WITH MENIERE DISEASE

Stojanov A.¹, Stojanov J.²

¹ Clinic of Neurology, Clinical center Niš

² Special hospital for psychiatric diseases "Gornja Toponica", Niš

ABSTRACT

Introduction: The role of oxidative stress in patients with Meniere disease (MD), is still unresearched.

The aim: The aim was to compare serum levels of total and direct bilirubin, albumins, uric acid and creatinine as antioxidative status parameters in patients with MD with healthy controls, and patients with multiple sclerosis (MS).

Methods: We divided patients in three groups - 85 MD patients, 75 healthy controls (HC) and 72 MS patients. Patients with MD were divided into groups according to sex, age at the time of the disease onset, and number of attacks per year. Severity of clinical presentation during the attack was assessed by Vertigo Symptom Scale.

Results: The serum levels of all parameters were significantly lower in MD and MS group compared to the healthy control group ($p < 0.05$). Regarding severity of clinical presentation we found strong correlation ($p < 0.001$) which indicates lower antioxidant status in patients with severe clinical presentation.

Conclusion: The results of our research showed significantly lower values of all investigated parameters in MD group related to the healthy controls, which could suggest a potential role of oxidative process in MD pathophysiology.

Key words: Meniere disease, oxidative stress, antioxidant serum status

UVOD

Menijerova bolest (MB) je hronično oboljenje koje u kliničkoj slici ima trijadu karakterističnih simptoma - vrtoglavicu, fluktuirajući gubitak sluha i zujanje u ušima⁽¹⁾. Na osnovu patohistoloških studija, pretpostavljeno je da je endolimfatični hidrops glavni patološki uzrok ove bolesti⁽²⁾. Genetska predispozicija i porodična forma poremećaja je zabeležena u 20% pacijenata,⁽³⁾.

Dokazi koji su ukazivali na autoimuni odgovor su zabeleženi kod bolesti unutrašnjeg uha sa sličnom kliničkom slikom kao kod MB, a endolimfatični hidrops je indukovani imunološki na animalnim modelima⁽⁴⁾, ali definitivna uzročnopsledična veza još nije određena. Dominacija žeskog pola u bolesnika sa MD takođe sugerise potencijalni autoimuni uzrok. Veća incidencija drugih autoimunih bolesti je uočena kod pacijenata sa familijarnim oblikom ove bolesti, u odnosu na zdravu populaciju (sistemske autoimune bolesti kao što su reumatoidni artritis, ankilozantni spondilitis i sistemski lupus)^(5,6). Podaci ukazuju da je otprilike jedna trećina MB slučajeva autoimunog porekla, iako imunološki mehanizmi nisu jasni⁽⁷⁾.

Oksidativni stres je poremećaj koji se javlja kada proizvodnja slobodnih radikala nadjačava antioksidativni kapacitet. Oštećenje ćelijskog metabolizma i ćelijskih struktura dovodi do posledične smrti ćelija. Dosadašnja istraživanja u oblasti autoimunih i inflamatornih bolesti ukazuju na značajnu ulogu oksidativnog stresa (OS) u etiopatogenezi ovih oboljenja (npr. kod multiple skleroze (MS))⁽⁸⁾. Takođe, dokazi ukazuju na to da je oksidativni stres uključen u razvoj endolimfatičnih hidropsa i da bi oštećenje ćelija i apoptotična ćelijska smrt kao posledica oksidativnog stresa mogli doprineti gubitku sluha koji se nalazi u kasnijim fazama MB.

Antioksidansi uklanjanjem lančane reakcije koja stvara reaktivne oksidativne supstrate (ROS), odlažu ili sprečavaju oksidaciju supstrata⁽⁹⁾. Istraživanja ukazuju na izraženu antioksidativnu aktivnost bilirubina i njegovu imunomodulatornu ulogu^(10,11). Albumin je jedan od glavnih antioksidanasa a plazma tretirana ROS izvorima ima značajno niže vrednosti ukupnih proteina^(12,13). Kreatinin ima ulogu u ukupnom antioksidativnom statusu u serumu i smanjenju globalnog oksidativnog stresa⁽¹⁴⁾. Postoje studije koje pokazuju da je cirkulacija mokraćne kiseline glavni antioksidans i da može pomoći u zaštiti od oksidativnog oštećenja slobodnih radikala⁽¹⁵⁾.

CILJ RADA

Glavni cilj našeg istraživanja bio je da se procene nivoi ukupnog i direktnog bilirubina, albumina, mokraćne kiseline i kreatinina u serumu kao parametara antioksidativnog statusa kod pacijenata sa MB i da se ove vrednosti uporede sa vrednostima u zdravoj kontrolnoj grupi i sa vrednostima istih parametara kod pacijenata sa drugom autoimunom bolešću, u našem slučaju MS. Takođe cilj je bio i da se dobijene vrednosti ispitivanih parametara sagledaju u odnosu na različite kliničke i epidemiološke karakteristike pacijenata sa MD.

MATERIJAL I METODE

Naše istraživanje je obuhvatilo pacijente starije od 18 godina, koji su lečeni na Klinici za neurologiju i Klinici za otorinolaringologiju u Kliničkom centru u Nišu, u periodu od januara do jula 2018. godine. Pacijenti su podeljeni u grupe - 85 pacijenata sa MB, 75 zdravih ispitanika i grupu od 72 pacijenata sa MS. Pacijenti sa MB su podeljeni dodatno u grupe u odnosu na pol, starost u trenutku početka bolesti (<50 godina, ≥50 godina), i broja napada u toku godinu dana. Težina kliničke slike u toku napada je procenjena skalom simptoma vrtoglavice (Vertigo Symptom Scale - VSS)⁽¹⁶⁾.

Prema dijagnostičkim kriterijumima za MB, zajednički formulisanih od strane Odbora za klasifikaciju Barani društva, Japanskog društva za istraživanje poremećaja ravnoteže, Evropske akademije za neurootologiju (EAONO), Odbora za ravnotežu Američke akademije za otorinolaringologiju - Hirurgiju glave i vrata (AAO-HNS) i Korejskog balansnog društva, uključili smo samo pacijente sa MB koji se uklapaju u dijagnostičke kriterijume definitivne MB⁽¹⁷⁾.

Svi ispitanici čiji podaci iz istorije bolesti, klinička slika ili laboratorijski nalazi ukazuju na oštećenje bubrega ili jetre, dijabetes melitus, giht ili neki neurodegenerativni poremećaj bili su isključeni iz istraživanja. Jedna kontrolna grupa se sastojala od zdravih osoba, nepušača, bez dokaza o postojanju autoimunih ili drugih oboljenja sa dokazanom patogenom ulogom oksidativnog stresa. Druga kontrolna grupa se sastojala od pacijenata koji boluju od MS, kojima smo dijagnoszu postavili na osnovu revidiranih McDonald kriterijuma iz 2017. godine⁽¹⁸⁾.

Uzorci seruma uzimani su kod svih ispitanika u ranim jutarnjim satima, nakon 12 sati gladovanja. Odmah nakon uzorkovanja i označavanja uzoraka, oni su poslani u laboratoriju na dalje testiranje. Serumski ukupni bilirubin (normalni opseg 5,0-21,0 mmol/L), direktni bilirubin (normalni opseg 0-3,4 mmol/L), albumin (normalni opseg 35-53 g/L), mokraćna kiselina (2,4-7,0 mg/dL) i kreatinin (normalni opseg 53-115 mmol/L) mereni su korišćenjem AU680 hemijskog analizatora (Beckman i Coulter, Švajcarska). U isto vreme, aspartat transaminaza (AST), alanin transaminaza (ALT), koncentracija azota i šećera u krvi su takođe mereni, da bi se isključili pacijenti sa oštećenjem jetre i bubrega i dijabetes melitusom.

Svi podaci su statistički obrađeni pomoću IBM SPSS statističkog softvera (verzija 21) za Windows operativni sistem. Statistički značajni rezultati su uzeti sa p vrednostima manjim od 0,05. Numerički podaci prikazani su kao srednja vrednost ± SD. Svi statistički proračuni izvršeni su korišćenjem odgovarajućih parametarskih ili neparametrijskih testova nakon verifikacije raspodele vrednosti u svakoj grupi. Poređenje između podgrupa izvršeno je Kruskal-Valisovim testom.

REZULTATI

Uzorkovanje seruma je sprovedeno kod 85 pacijenata sa MB, 75 zdravih kontrolnih ispitanika i 72 bolesnika sa MS čije demografske i kliničke karakteristike (pol, starost u trenutku nastanka bolesti) su prikazane u Tabeli 1. Što se tiče broja napada u toku jedne godine pacijenti sa MB su podeljeni u 4 grupe (grupa sa 1 ili 2 napada godišnje - 11 pacijenata, grupa sa 3 ili 4 napada godišnje - 28 pacijenata, grupa sa 5 ili 6 napada godišnje - 26 pacijenata, i grupa sa 7 napada i više u toku godinu dana - 20 pacijenata).

Tabela 1. Broj ispitanika u odnosu na pol i starost u trenutku početka bolesti

	N	Muškarci	Žene	<50	≥ 50
MD	85	40	45	43	42
ZI	75	40	35	37	38
MS	72	33	39	42	30

MD - Menijerova bolest, ZI - Zdravi ispitanici, MS - multipla skleroza

Serumski nivoi svih izmerenih parametara bili su značajno niži u grupi pacijenata sa MB i MS u poređenju sa zdravom kontrolnom grupom ($p < 0,05$) (Tabela 2). Nije bilo statistički značajne razlike u koncentracijama ispitivanih parametara između pacijenata sa MB i onih sa MS ($p > 0,05$).

Tabela 2. Vrednosti totalnog i direktnog bilirubina, albumina, mokraćne kiseline i kreatinina u serumu pacijenata sa Menijerovom bolešću, zdravih ispitanika i pacijenata sa multiplom sklerozom.

	Tot. bil.	Dir. bil.	Albumin	Mokraćna kiselina	Kreatinin
MB	10.79±3.7	2.11±1.3	39.08±4.1	3.8±1.6	76.50±12.1
ZI	14.23±5.0	2.63±1.3	40.50±3.0	5.8.±1.2	84.13±13.5
MS	10.49±2.7	1.80±0.9	39.14±4.3	3.4±1.6	76.68± 8.8
p (MB vs. ZI)	< 0.001**	0.011*	0.015*	< 0.001**	0.002*

* označava p vrednost statističke značajnosti <0.05;

** označava p vrednosti statističke značajnosti <0.001;

MB - Menijerova bolest, ZI - zdravi ispitanici, MS - multipla skleroza.

Što se tiče starosti u trenutku nastanka bolesti, utvrđene su značajno niže vrednosti kreatinina u grupi sa ranim početkom ($p < 0,05$), ali bez statističke značajnosti u vrednostima albumina, ukupnog i direktnog bilirubina ($p < 0,05$). Serumski nivoi kreatinina, albumina, ukupnog i direktnog bilirubina nisu pokazali razliku ($p > 0,05$) između pacijenata različitog pola. Vrednosti mokraćne kiseline pokazale su statistički značajno manju vrednost kod žena i kod pacijenata sa ranim početkom bolesti ($p < 0,05$) (Tabela 3.).

Tabela 3. Vrednosti totalnog i direktnog bilirubina, albumina, mokraćne kiseline i kreatinina u serumu u odnosu na pol i starost u trenutku početka bolesti.

	Starost		Pol	
	< 50	≥ 50	muškarci	žene
Totalni bilirubin				
Mean	11.1	10.3	10.9	10.2
SD	3.2	4.1	3.2	3.6
p	0.318		0.348	
Direktni bilirubin				
Mean	2.4	2.1	2.3	2.0
SD	1.1	0.9	1.0	1.1
p	0.173		0.213	
Albumin				
Mean	39.0	39.4	39.1	38.8
SD	3.3	3.5	3.7	3.5
p	0.589		0.702	
Mokraćna kiselina				
Mean	3.2	4.3	4.1	3.3
SD	1.2	1.2	1.1	1.3
p	0.002*		0.003*	
Kreatinin				
Mean	74.8	82.0	75.7	78.3
SD	12.0	14.4	12.8	13.3
P	0.014*		0.362	

* označava p vrednosti statističke značajnosti <0.05;

MB - Menijerova bolest, ZI - zdravi ispitanici,

MS - multipla skleroza, SD - standardna devijacija

Bilo je statističke značajnosti za sve ispitivane parametre između grupa pacijenata na osnovu broja napada godišnje ($p > 0,05$). Što se tiče težine kliničke slike, nađena je snažna korelacija ($p < 0,001$) koja ukazuje na niži antioksidativni status kod pacijenata sa težom kliničkom slikom na osnovu VSS.

DISKUSIJA

U ovoj studiji smo procenili nivoe poznatih antioksidativnih supstanci, a rezultati pokazuju značajno niže vrednosti kod pacijenata sa MB u odnosu na zdrave ispitanike. OS je faktor rizika za mikrovaskularna oštećenja, uključen je u razvoj endolimfatičnih hidropsa i dovodi do oštećenja ćelija i apoptoze⁽¹⁹⁾.

Postoje dokazi o većoj koncentraciji ROS u serumu i višem globalnom indeksu OS kod pacijenata sa senzorneuralnim gubitkom sluha⁽²⁰⁾. Markeri oksidacije proteina, otkriveni su u limfocitima pacijenata sa MB i u poređenju sa kontrolama, pokazuju značajno smanjenje odnosa redukovano glutatona u odnosu na oksidovani glutatona u plazmi i limfocitima⁽²¹⁾.

Postoji jasan odgovor na terapiju steroidima u eksperimentalno indukovanim endolimfatičnim hidropsima i kod pacijenata sa MB^(22,23). S druge strane, neke studije su pokušale da utvrde povezanost između rizika genetskog polimorfizma vezanog za MB i OS, ali bez rezultata⁽²⁴⁾.

Uloga OS u autoimunim poremećajima je dobro poznata. Dugo se spekulisalo da bi MB mogla biti autoimunska stanje, tako da su različite grupe fokusirale svoju pažnju na imuni odgovor na antigene unutrašnjeg uha, a brojne studije su pokušale da identifikuju ove autoantigene^(7,25).

Neki autori su zaključili da je MB autoimuni poremećaj, i da njegova etiopatogeneza uključuje virusnu infekciju, zasnovanu na povišenim nivoima autoantitela ili cirkulirajućih imunih kompleksa i reakcijama antigena-antitela između seruma pacijenta i tkiva unutrašnjeg uha životinja⁽²⁶⁾. Kim i saradnici su pronašli dokaze za imunološku / inflamatornu reakciju unutrašnjeg uha kod pacijenata sa MB tako što su ispitali sastav proteina u tečnosti unutrašnjeg uha kod obolelih pacijenata i zdravih ispitanika⁽²⁷⁾.

U našem istraživanju nije bilo statistički značajne razlike između MB i MS, dobro poznate neurološke autoimune bolesti (obe grupe imaju niže vrednosti svih markera u odnosu na zdrave ispitanike). Potrebno je dalje praćenje parametara antioksidativnog stresa kod pacijenata sa MB, posebno u cilju definisanja odgovarajućih biomarkera ozbiljnosti bolesti.

Naši rezultati potvrđuju da bi sakupljači slobodnih radikala mogli biti korisni u lečenju pacijenata sa MB, što je i zaključak nekih studija na životinjskim modelima (28). Slični rezultati su dobijeni u kliničkoj studiji, koju su primenili Takumide i saradnici⁽²⁹⁾. Kao prednost našeg istraživanja, ističemo činjenicu da je prema našem saznanju, ovo prvo ispitivanje kreatinina, bilirubina, albumina i ukupnih proteina kao antioksidativnih parametara kod pacijenata sa MB. Takođe, ovo je prva studija u kojoj su klinički i epidemiološki faktori ocenjeni u korelaciji sa parametrima antioksidativnog statusa.

ZAKLJUČAK

Rezultati našeg istraživanja pokazali su značajno niže vrednosti svih ispitivanih parametara u MB grupi u odnosu na grupu zdravih ispitanika, što bi moglo sugerisati potencijalnu ulogu oksidativnog procesa u patologiji MB. Niži anti-

oksidativni status je primećen kod pacijenata sa težom kliničkom slikom i većim brojem napada tokom godine. Među analiziranim parametrima, mokraćna kiselina je pokazala značajno manju vrednost kod žena i kod pacijenata sa ranim početkom bolesti. Dalja istraživanja su potrebna kako bi se definisao biomarker oksidativnog stresa kao potencijalni marker kliničke progresije kod pacijenata koji pate od MB.

LITERATURA

1. Sajjadi H, Paparella MM. Meniere's disease. *Lancet*. 2008; 372:406-414.
2. Pierce NE, Antonelli P J. Endolymphatic hydrops perspectives. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*. 2002; 20: 416-419.
3. Paparella MM. The cause (multifactorial inheritance) and pathogenesis (endolymphatic malabsorption) of Meniere's disease and its symptoms (mechanical and chemical). *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1985;99:445-451.
4. Matsuoka H, Kwon SS, Yazawa Y, Barbieri M, Yoo TJ. Induction of endolymphatic hydrops by directly infused monoclonal antibody against type II collagen CB11 peptide. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111:587-592.
5. Hietikko E, Sorri M, Männikkö M, Kotimäki J. Higher Prevalence of Autoimmune Diseases and Longer Spells of Vertigo in Patients Affected With Familial Ménière's Disease: A Clinical Comparison of Familial and Sporadic Ménière's Disease. *American Journal of Audiology*. 2014; 23:232-237.
6. Gazquez I, Soto-Varela A, Aran I, Santos S, Batuecas A, Trinidad G, Perez-Garrigues H, Gonzalez-Oller C, Acosta L, Lopez-Escamez JA. High prevalence of systemic autoimmune diseases in patients with Meniere's disease. 2011; 6(10):1-7.
7. Yoo TJ, Shea Jr J, Ge X, Kwon SS, Yazawa Y, Sener O, Mora F, Mora R, Mora M, Barbieri M, Du X. Presence of autoantibodies in the sera of Ménière's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:425-429.
8. Brambilla D, Mancuso C, Scuderi MR, Bosco P, Cantarella G, Lempereur L, Di Benedetto G, Pezzino S, Bernardini R. The role of antioxidant supplement in immune system, neoplastic, and neurodegenerative disorders: a point of view for an assessment of the risk/benefit profile. *Nutr J* 2008; 7:29-37
9. Halliwell B, Whiteman M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *Br J Pharmacol* 2004; 142:231-255.
10. Jangi S, Otterbein L, Robson S. The molecular basis for the immunomodulatory activities of unconjugated bilirubin. *Int J Biochem Cell Biol* 2013; 45:2843-2845.
11. Peng F, Deng X, Yu Y, Chen X, Shen L, Zhong X, Qiu W, Jiang Y, Zhang J, Hu X. Serum bilirubin concentrations and multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* 2011; 18:1355-1359.
12. Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E. The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Lett* 2008; 582:1783-1787.
13. Tetik S, Kilic A, Aksoy H, Rizaner N, Ahmad S, Yardimci T. Oxidative stress causes plasma protein modification. *Indian J Exp Biol* 2015; 53(1):25-30.
14. Jansen EH, Beekhof PK, Cremers JW, Viezeliene D, Muzakova V, Skalicky J. Long-term stability of parameters of antioxidant status in human serum. *Free Radic Res* 2013; 47:535-40.
15. Fabbrini E, Serafini M, Colic Baric I, Hazen SL, Klein S. Effect of plasma uric acid on antioxidant capacity, oxidative stress, and insulin sensitivity in obese subjects. *Diabetes*.2014;63(3):976-981.
16. Kondo M, Kiyomizu K, Goto F, Kitahara T, Imai T, Hashimoto M, Shimogori H, Ikezono T, Nakayama M, Watanabe N, Akechi T. Analysis of vestibular-balance symptoms according to symptom duration: dimensionality of the Vertigo Symptom Scale-short form. *Health Qual Life Outcomes*. 2015; 22 (13):4-14.
17. Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH, Goebel JA, Magnusson M, Mandalà M, Newman-Toker DE, Strupp M, Suzuki M, Tralbalzini F, Bisdorff A. Diagnostic criteria for Ménière's disease. *J Vestib Res*. 2015;25(1):1-7.
18. Mantero V, Abate L, Balgera R, La Mantia L, Salmaggi A. Clinical Application of 2017 McDonald Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis. *J Clin Neurol*. 2018;14(3):387-392.
19. Labbe D, Teranish MA, Hess A, Bloc W, Michel O. Activation of caspase-3 is associated with oxidative stress in the hydropic guinea pig cochlea. *Hear Res*. 2005; 202, 21-27.
20. Capaccio P, Pignataro L, Gaini LM, Sigismund PE, Novembrino C, De Giuseppe R, Uva V, Tripodi A, Bamonti F. Unbalanced oxidative status in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011; 269, 449-453.
21. Calabrese V, Cornelius C, Maiolino L, Luca M, Chiaramonte R, Toscano MA, Serra A Oxidative stress, redox homeostasis and cellular stress response in Meniere's disease: role of vitagenes. *Neurochem Res*.2010; 35: 2208-2217.
22. Ozer F, Unal OF, Atas A, Tekin O, Sungur A, Ayas K. Evaluation of the effect of dexamethasone in experimentally induced endolymphatic hydrops in guinea pigs. *Am J Otolaryngol*. 2008; 29:88-93.
23. Morales-Luckie E, Cornejo-Suarez A, Zaragoza-Contreras MA, Gonzalez-Perez O. Oral administration of prednisone to control refractory vertigo in Meniere's disease: a pilot study. *Otol Neurotol* 2005; 26: 1022-1026

24. Teranishi M, Uchida Y, Nishio N, Kato K, Otake H, Yoshida T, Suzuki H, Sone M, Sugiura S, Ando F, et al. Polymorphisms in Genes Involved in Oxidative Stress Response in Patients with Sudden Sensorineural Hearing Loss and Meniere's Disease in a Japanese Population. *DNA and cell biology*. 2012; 31 (10):1555-1562.
25. BoulasselMR, Tomasi JP, Deggouj N, Gersdorff M. Identification of beta-actin as a candidate autoantigen in autoimmune inner ear disease. *Clin Otolaryngol* 2000;25:535-541.
26. Greco A, Gallo A, Fusconi M, Marinelli C, Macri GF, de Vincentiis M. Meniere's disease might be an autoimmune condition? *Autoimmunity Reviews*. 2002; 11: 731-738.
27. Kim SH, Kim JY, Lee HJ, Gi M, Kim BG, Choi JY. Autoimmunity as a Candidate for the Etiopathogenesis of Meniere's Disease: Detection of Autoimmune Reactions and Diagnostic Biomarker Candidate. *PLoS one*. 2014; 9 (10): 1371/journal.pone.0111039. eCollection 2014
28. Takumida M, Takeda T, Takeda S, Kakigi A, NakataniH, Anniko M. Protective effect of edaravone against endolymphatic hydrops. *Acta Otolaryngol*. 2007;127:1124-1131.
29. Takumida M, Anniko M, Ohtani M. Radical scavengers for Ménière's disease after failure of conventional therapy: a pilot study. *Acta Otolaryngol*. 2003;123:697-703.

UTICAJ PROFESIONALNOG STRESA NA RADNU SPOSOBNOST ELEKTRIČARA

AUTORI

Kulić Lj.¹, Jovanović J.², Galjak M.¹, Krstović Spremo V.³, Đurić S.¹, Mirković M.¹, Milošević J.¹, Jovanović J.²

¹ Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

² Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu, Srbija

³ Medicinski fakultet u Foči, Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Republika Srpska

KORESPONDENT

Ljiljana Kulić

Medicinski fakultet
Univerziteta u Prištini,
sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici
ljiljana.kulic@yahoo.com

APSTRAKT

Uvod: Ispitivanje stresora i uticaja stresa na zdravlje i radnu sposobnost kod električara koji rade na radnim mestima sa posebnim rizikom po zdravlje je veoma značajno.

Cilj rada: Ispitivanje uticaja profesionalnog stresa na radnu sposobnost električara.

Metode: Istraživanje je dizajnirano kao studija preseka i njime je obuhvaćeno 108 ispitanika, koji su svrstani u dve grupe: električari (52) i kontrolna grupa (56) koju čine administrativni radnici. U istraživanju su korišćeni: Upitnik o osnovnim sociodemografskim pokazateljima ispitanika, IRS Questionnaire, Work Ability Index (WAI) Questionnaire, General Health Questionnaire (GHQ), Copenhagen Burnout Inventory (CBI) i Upitnik o stresorima na radnom mestu. Analiza podataka vršena je u SPSS programu.

Rezultati: Učestalost različitih kategorija WAI skora je ujednačena između ispitivanih grupa ($p=0,155$). Radna sposobnost je loša kod 11,5%, dobra kod 25%, veoma dobra kod 26,90% i izvrsna kod 36,5% električara. Učestalost različitih kategorija WAI skora je ujednačena između ispitivanih grupa ($p=0,155$). Analizirajući sve komponente IRS skora utvrđeno je da između električara i kontrolne grupe postoji statistički značajna razlika u komponentama: zahtevi ($p<0,001$) i radna uloga ($p<0,001$); GHQ je viša kod električara, ali nije utvrđena statistički značajna razlika ($p=0,082$); CBI je statistički značajno veći kod električara ($p<0,001$) i vrednosti WAI skora su statistički značajno veće kod električara ($p=0,039$). U celokupnoj populaciji je rangirano 10 najjačih stresora i pokazano je da postoji statistički značajna razlika u svim stresorima ($p<0,001$) između električara i kontrolne grupe. Vrednosti stresora su ujednačene u odnosu na kategorije WAI skora. Kod električara najjači stresori su: noćni rad (4,60), suočavanje sa opasnostima (4,58), smenski rad (4,54), prekovremeni rad (4,46), vremensko ograničenje za pojedinačne zadatke (4,44), strah od povrede (4,42), pritisak vremenskih rokova za izvršenje zadataka (4,23), preopterećenost poslom (4,22), neadekvatan radni prostor (4,18) i svakodnevne nepredviđene situacije (4,10). Prosečna vrednost svih stresora kod električara je $2,87\pm 1,10$ (Min 1,10, Max 4,60). U ispitivanoj populaciji 14 različitih stresora imaju veće vrednosti od prosečne vrednosti svih stresora. U kontrolnoj grupi prosečna vrednost svih stresora iznosi $1,84\pm 0,33$ (Min 1,17, Max 2,69). Korelaciona analiza je pokazala da postoji povezanost starosti sa smenskim radom ($r=0,130$, $p=0,013$) i sa prekovremenim radom ($r=-0,220$, $p<0,001$). URS je statistički značajno povezan sa vremenskim ograničenjem za pojedinačne zadatke ($r=0,149$, $p=0,005$) i pritiskom vremenskih rokova za izvršenje zadataka ($r=0,125$, $p=0,017$). ERS je statistički značajno direktno povezan sa noćnim radom ($r=0,169$, $p=0,001$), smenskim radom ($r=0,160$, $p=0,002$), vremenskim ograničenjem za izvršenje zadataka ($r=0,203$, $p<0,001$), pritiskom vremenskih rokova za izvršenje zadataka ($r=0,194$, $p<0,001$), preopterećenošću poslom ($r=0,128$, $p=0,017$), neadekvatnim radnim prostorom ($r=0,122$, $p=0,022$). Subjektivna procena radne sposobnosti u odnosu na fizičke ($p=0,010$) i psihičke zahteve ($p<0,001$) je statistički značajno manja kod električara u odnosu na kontrolnu grupu.

Diskusija: Analizirajući sve komponente IRS skora utvrđeno je da između električara i kontrolne grupe postoji statistički značajna razlika u komponentama zahtevi i radna uloga. U celokupnoj populaciji je rangirano 10 najjačih stresora i pokazano je da postoji statistički značajna razlika u svim stresorima između električara i kontrolne grupe. Prosečna vrednost svih stresora kod električara je visoka i čak 14 različitih stresora imaju veće vrednosti od prosečne vrednosti svih stresora. Subjektivna procena radne sposobnosti u odnosu na fizičke i psihičke zahteve je statistički značajno lošija kod električara nego kod kontrolne grupe. Na bolovanje tokom prethodne godine je išlo više od polovine električara, pri čemu su najzastupljenija kraća bolovanja.

Zaključak: Profesionalni stres značajno utiče na radnu sposobnost električara. Vrednosti WAI skora su statistički značajno veće kod električara, a vrednosti stresora su ujednačene u odnosu na kategorije WAI skora. Korelaciona analiza je pokazala da postoji povezanost starosti, URS i ERS sa pojedinim stresorima.

Ključne reči: električari, profesionalni stres, stresori, radna sposobnost.

THE IMPACT OF OCCUPATIONAL STRESS ON WORK ABILITY OF ELECTRICIANS

Kulić Lj.¹, Jovanović J.², Galjak M.¹, Krstović Spremo V.³,
Đurić S.¹, Mirković M.¹, Milošević J.¹, Jovanović J.²

¹ Faculty of Medicine, University of Priština, Kosovska Mitrovica, Serbia

² Faculty of Medicine, University of Niš, Serbia

³ Faculty of Medicine in Foča, University of East Sarajevo, Republic of Srpska

ABSTRACT

Introduction The testing of stressors and the impact of stress on health and work ability of electricians working in workplaces with a special health risk is very important.

OBJECTIVE is to examine the impact of occupational stress on the ability of electricians to work.

METHODS The research was designed as a cross sectional study and covered 108 respondents, classified into two groups: electricians (52) and control group (56) made up of administrative workers. The survey included the following: Questionnaire on basic sociodemographic indicators of respondents, IRS Questionnaire, Work Ability Index (WAI) Questionnaire, General Health Questionnaire (GHQ), Copenhagen Burnout Inventory (CBI) and Occupational Stress Assessment Questionnaire. Data analysis was performed with SPSS.

RESULTS The frequency of different categories of WAI score is uniform between the tested groups ($p = 0.155$). Work ability is poor in 11.5%, moderate in 25%, good in 26.90% and excellent in 36.5% of electricians. The frequency of different categories of WAI score is aligned between the tested groups ($p = 0.155$). By analyzing all components of IRS score, it was found that there is a statistically significant difference in the components between the electricians and the control group: requirements ($p < 0.001$) and work role ($p < 0.001$); GHQ is higher in electricians, but no statistically significant difference was found ($p = 0.082$); CBI is statistically significantly higher in electricians ($p < 0.001$) and WAI score is statistically significantly higher in electricians ($p = 0.039$). In the overall population, the 10 strongest stressors were ranked and statistically significant difference in all stressors ($p < 0.001$) between the electrician and the control group was shown. The values of the stressors are equal in relation to WAI score categories. In the electricians, the strongest stressors are: night work (4.60), hazards (4.58), shift work (4.54), working overtime (4.46), time limit for individual tasks (4.44), fear of injuries (4.42), pressure of time limits for execution of tasks (4.23), work overload (4.22), inadequate work space (4.18) and daily unforeseen situations (4.10). Average value of all stressors among electricians is 2.87 ± 1.10 (Min 1.10, Max 4.60). In the tested population, 14 different stressors have higher values than the average value of all stressors. In the control group, the average value of all stressors is 1.84 ± 0.33 (Min. 1.17, Max 2.69). Correlation analysis has shown that there is a correlation of age with shift work ($r = 0.130$, $p = 0.013$) and working overtime ($r = -0.220$, $p < 0.001$). URS is statistically significantly related to the time limit for individual tasks ($r = 0.149$, $p = 0.005$) and pressure of time limits for execution of tasks ($r = 0.125$, $p = 0.017$). ERS is statistically significantly related to night work ($r = 0.169$, $p = 0.001$), shift work ($r = 0.160$, $p = 0.002$), time limit for execution of tasks ($r = 0.203$, $p < 0.001$) pressure of time limits for execution of tasks ($r = 0.194$, $p < 0.001$), work overload ($r = 0.128$, $p = 0.017$) and inadequate work space ($r = 0.122$, $p = 0.022$). The subjective assessment of work ability in relation to physical ($p = 0.010$) and psychological requirements ($p < 0.001$) is statistically significantly lower in electricians compared to control group.

DISCUSSION By analyzing all components of IRS score, it is found that there is a statistically significant difference between the electricians and the control group in the requirements and the working role components. In the overall population, the top 10 stressors were ranked and it was shown that there was a statistically significant difference in all stressors between the electricians and the control group. The average value of all stressors in the electricians is high and a large number (14) of different stressors have higher values than the average value of all the stressors. The subjective assessment of work ability in relation to physical and mental requirements is statistically significantly worse in electricians than in control group. More than half of electricians went on sick leave (mostly short leaves) during the previous year.

CONCLUSION Occupational stress significantly affects work ability of electricians. Values of WAI score are statistically significantly higher in electricians, and values of stressors are equal in relation to WAI score categories. Correlation analysis has shown there is a correlation between age, URS and ERS with individual stressors.

KEYWORDS: electricians, occupational stress, stressors, work ability.

UVOD

Nivo izloženosti stresu je kod nekih profesija veći od uobičajenog, pa je ispitivanje postojanja povećanog nivoa stresa, vrste stresora i njihovog uticaja na zdravlje i radnu sposobnost u pojedinim profesijama je veoma značajno. Istraživanje profesionalnog stresa kod električara, koji su zaposleni na radnim mestima sa posebnim rizikom po zdravlje je posebno značajno jer stresori spadaju u štetnosti, koje mogu da uzrokuju povredu na radu i/ili oboljenje zaposlenih (1-4).

CILJ RADA

Cilj rada je ispitivanje uticaja profesionalnog stresa na radnu sposobnost električara.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je dizajnirano kao studija preseka i njime je obuhvaćeno 108 ispitanika, koji su svrstani u dve grupe: električari (52) i kontrolna grupa (56) koju čine administrativni radnici firme koja se bavi uvođenjem standarda kvaliteta i rade miran posao bez stresa. Kriterijumi za uključivanje u studiju su bili: za prvu ispitanu grupu električari koji rade na visini u Javnom preduzeću, a za kontrolnu grupu administrativni radnici i usmena saglasnost svih ispitanika da učestvuju u istraživanju. Kriterijumi za isključivanje iz studije su bili: ispitanici koji su odbili da učestvuju u studiji. Ispitanicima su nakon dobijanja saglasnosti da učestvuju u studiji objašnjeni ciljevi i svrha istraživanja. Nakon podela upitnika i kratkog objašnjenja ispitanici su popunjavali upitnik sami ili uz pomoć medicinske sestre ili istraživača. Ispitanicima je zagarantovana privatnost kroz njihovo anonimno i dobrovoljno učešće. Istraživanje je sprovedeno u Domu zdravlja Zvečan, u Službi medicine rada u Zvečanu i u Institutu za medicinu rada u Nišu. U istraživanju su korišćeni: Upitnik o osnovnim sociodemografskim pokazateljima ispitanika, Upitnik za određivanje indeksa radne sposobnosti-Work Ability Index Questionnaire-WAI, Copenhagen Burnout Inventory (CBI) i Upitnik o stresorima na radnom mestu-Occupational stress assesment questionnaire.

Upitnik o osnovnim sociodemografskim pokazateljima ispitanika - sadrži generalije, osnovne podatke o polu, dobnoj grupi (starosti), bračnom statusu, načinu stanovanja, vrsti posla, eventualnoj upotrebi alkohola, cigareta i sedativa i dr.

IRS Questionnaire je upitnik za procenu interpersonalnih izvora stresa na radu. Ispitanik treba pažljivo da pročita svaku tvrdnju i zaokruži onaj odgovor koji najbolje opisuje koliko je svaki od događaja prisutan na njegovom poslu. Skala ima 42 stavke, a format odgovaranja je Likertova petostepena skala („skoro nikad“, „retko“, „ponekad“, „često“ i „skoro uvek“). Sadrži sedam subskala koje procenjuju različite izvore stresa u organizaciji i to su: zahtevi posla, kontrola, podrška od strane rukovodioca, podrška kolega, relacije i radna atmosfera, radna uloga, promene.

Upitnik za određivanje indeksa radne sposobnosti (eng. Work Ability Index Questionnaire ili WAI) je standardizovani upitnik Finskog instituta za medicinu rada. Koristi se za ispitivanje radne sposobnosti u relaciji sa zahtevima posla. Indeks radne sposobnosti (WAI) se izražava numerički i

izračunava se prema uputstvima Finskog instituta za medicinu rada. Upitnik sadrži sedam stavki: 1. subjektivna ocena radne sposobnosti upoređena sa najboljom u životu (ocena 1-10); 2. subjektivna ocena radne sposobnosti u odnosu na fizičke i mentalne zahteve radnog mesta (ocena 1-10); 3. broj dijagnostikovanih bolesti (povrede, bolesti mišićnoskeletnog sistema, bolesti kardiovaskularnog i respiratornog sistema, psihički poremećaji, neurološke i bolesti čula, bolesti gastrointestinalnog sistema, bolesti urogenitalnog sistema, tumori, endokrine bolesti, bolesti krvi i dr.); 4. subjektivno određenje uticaja bolesti na rad (ocena 1-6); 5. bolovanje tokom prošle godine (skala 1-5; 5 znači nijedan dan; 4 znači najviše 9 dana; 3 nosi odgovor 10-24 dana; 2 bolovanje u trajanju 25-99 dana; i 1 bolovanje u trajanju 100-365 dana); 6. ličnu prognozu radne sposobnosti za naredne dve godine i 7. pitanja o mentalnom zdravlju i satisfakciji. Raspon bodova je od 7 do 49 bodova. Veći broj bodova označava bolju radnu sposobnost. Prema broju bodova Indeks radne sposobnosti je rangiran u četiri kategorije: loš (od 7 do 27 bodova) i znači lošu radnu sposobnost; dobar (od 28 do 36 bodova) i znači umerenu radnu sposobnost; vrlo dobar (od 37 do 43 bodova) i znači dobru radnu sposobnost, i izvrstan (od 44 do 49 bodova) i znači izvršnu radnu sposobnost.

Opšti zdravstveni upitnik (General Health Questionnaire-GHQ) meri osećaj napetosti, depresije, nesposobnosti za odbranu, nesanicu zasnovanu na anksioznosti, nedostatak samopouzdanja i samopoštovanja i druge simptome poremećaja psihičkog funkcionisanja. Postoje četiri varijante ovog upitnika, a varijanta GHQ-12, koja će biti korišćena u ovom istraživanju preporučena je za merenje psihološkog distresa. Test sadrži 12 stavki (ajtema) na koja su ponuđena četiri gradirana odgovora (bolje nego obično, isto kao i obično, manje nego obično, mnogo manje nego obično). U ovom radu koristili smo bimodalni metod skorovanja (0-0-1-1), u skladu sa zvaničnim priručnikom. Maksimalni skor (broj bodova na testu) je 12, a mogući opseg 0-12. Skor od 4 i veći, znači moguće prisustvo psihičkog distresa, a skor od 8 i veći znači sigurno prisustvo različitih simptoma psihičkih poremećaja izazvanih stresom.

Copenhagen Burnout Inventory (CBI) - je upitnik norveških autora koji je u upotrebi od 2004. god. Sastoji se od 19 stavki i uključuje tri skale: personalno izgaranje, izgaranje na radu i klijent izgaranje. U ovom istraživanju će biti korišćen deo skale koji se odnosi na izgaranje na radu i on se sastoji od 7 pitanja, na koja ispitanici mogu izabrati jedan od 5 ponuđenih odgovora: za prva tri ispitanici biraju jedan od sledećih mogućih odgovora: veoma visokog stepena, visokog stepena, tu i tamo, niskog stepena i veoma niskog stepena, a za preostala četiri pitanja su ponuđeni sledeći odgovori: uvek, često, povremeno, retko i nikad/skoro nikad.

Upitnik o stresorima na radnom mestu (Occupational stress assesment questionnaire) - Pomoću ovog upitnika se procenjuju uzročnici stresa na odgovarajućem radnom mestu, odnosno traži se izjašnjavanje ispitanika za 37 ponuđenih, najčešće zastupljenih stresora. Na pitanja se odgovara zaokruživanjem broja ponuđenog odgovora, koji najbolje opisuje mišljenje ispitanika o postojnjosti odgovarajućeg stresora i pojedinačno se stresori ocenjuju na Likertovoj skali od 1 do 5. Pri tome 1 označava da nije uopšte stresno, 2 da je retko stresno, 3 označava da je ponekad stresno, 4 da je stresno i 5 da je izrazito stresno.

Statistička analiza podataka - Podaci su prikazani u vidu aritmetičke sredine i standardne devijacije, odnosno u vidu apsolutnih i relativnih brojeva. Ukoliko je distribucija

podataka normalna, vrednosti kontinuiranih varijabli između dve grupe su poređivanje t testom. Ukoliko je distribucija podataka nije zadovoljila normalnost, upoređivanje vrednosti kontinuiranih varijabli između dve grupe je vršeno Mann-Whitney testom. Učestalost obeležja je upoređivana Hi-kvadrat testom. Povezanost starosti, ura i ers sa stresorima je ispitivana Spirmanovom rang korelacijom. Hipoteza je testirana sa pragom značajnosti $p < 0,05$. Analiza podataka je vršena u programskom paketu SPSS 16.0.

REZULTATI

Električari su u odnosu na pol bili samo muški ispitanici, što je zastupljeno i u kontrolnoj grupi. Grupe su ujednačene prema starosti ($p=0,100$) i ukupnom radnom stažu (URS) ($p=0,466$). Dužina eksponovanog radnog staža (ERS) je statistički značajno veća kod električara u odnosu na kontrolnu grupu ($p=0,001$). U svom stanu živi 78,6% ispitanika kontrolne grupe, 55,8% električara. Učestalost mesta stanovanja se statistički značajno razlikuje između ispitivanih grupa ($p=0,015$). Loš WAI skor ima 11,5% električara i 26,9% ispitanika kontrolne grupe. Učestalost različitih kategorija WAI skora je ujednačena između ispitivanih grupa ($p=0,155$).

Radna sposobnost je loša kod 11,5% električara i 26,9% ispitanika kontrolne grupe. Radna sposobnost je dobra kod 25% električara i 26,9% ispitanika kontrolne grupe. Radna sposobnost je veoma dobra kod 26,90% električara i 15,4% ispitanika kontrolne grupe. Radna sposobnost je izvrsna kod 36,5% električara i 30,8% ispitanika kontrolne grupe. Učestalost različitih kategorija WAI skora je ujednačena između ispitivanih grupa ($p=0,155$) (Tabela 1).

Table 1. Demografske karakteristike u odnosu na ispitivane grupe

Characteristic†	Elektricari	Controls	p-value‡
Males	52	56	-
Age§	42,37±10,42	46,19±8,89	0.100
URS	16,02±8,89	18,21±11,62	0.466
ERS	13,77±8,07	8,57±7,19	0.001
Dece			
Bez dece	5 (9,6)	14 (25,0)	0.065
Sa decom	47 (90,4)	42 (75,0)	
Bračni status			
Single	7 (13,5)	14 (25,00)	0.204
Married	45 (86,5)	42 (75,00)	
Stanovanje			
Kod roditelja	6 (11,5)	6 (10,7)	0.015
U svom stanu	28 (55,8)	44 (78,6)	
U iznajmljenom stanu	17 (32,7)	6 (10,7)	
WAI			
Loš	6 (11,5)	14 (26,9)	0.155
Dobar	13 (25,0)	14 (26,9)	
Vrlo dobar	14 (26,9)	8 (15,4)	
Izvrstan	19 (36,5)	16 (30,8)	

† broj (%), ‡ - Hi-kvadrat test, § - Mean±SD, || - Mann-Whitney test

Analizirajući sve komponente IRS skora utvrđeno je da između električara i kontrolne grupe postoji statistički značajna razlika u sledećim komponentama: zahtevi ($p < 0,001$) i radna uloga ($p < 0,001$). GHQ je viša kod električara, ali nije utvrđena statistički značajna razlika ($p=0,082$). CBI je statistički značajno veći kod električara ($p < 0,001$). Vrednosti WAI skora su statistički značajno veće kod električara ($p=0,039$) (Tabela 2).

Table 2. Komponente IRS skora, GHQ, CBI i WAI skor u odnosu na ispitivane grupe

Skale†	Elektricari	Controls	p-value‡
Zahtevi	25,81±3,39	21,88±2,79	<0,001
Kontrola	21,73±3,45	20,65±3,89	0.139
Podrška rukovodioca	23,96±3,31	23,35±3,04	0.326
Podrška kolega	17,44±2,89	18,50±2,63	0.054
Relacija	15,35±2,18	14,92±2,32	0.340
Radna uloga	12,71±2,86	15,85±2,18	<0,001
Promena	11,48±1,86	11,92±2,52	0.311
GHQ	21,14±7,69	18,92±4,67	0.082
CBI	46,01±25,66	22,38±18,07	<0,001
WAI skor	38.60±9.20	34.31±12.26	0.039

† - Mean±SD, ‡ - t test, || - Mann-Whitney test

U celokupnoj populaciji je rangirano 10 najjačih stresora i pokazano je da postoji statistički značajna razlika u svim stresorima ($p < 0,001$) između električara i kontrolne grupe. Vrednosti stresora su ujednačene u odnosu na kategorije WAI skora (Tabela 3).

Table 3. 10 najjačih stresora u celokupnoj populaciji u odnosu na ispitivane grupe (mean±SD)

Stresor†	Grupe		p-value‡	WAI skor					p-value‡
	Elektricari	Controls		Loš	Umeren	Vrlo dobar	Izvrstan		
Noćni rad	4,60±0,57	1,26±0,61	<0,001	3,18±2,09	3,63±1,86	3,61±1,20	3,67±1,64	0,709	
Suočavanje sa opasnostima	4,58±0,57	1,32±0,80	<0,001	3,00±2,09	3,53±1,81	3,78±1,40	3,67±1,52	0,960	
Smenki rad	4,54±0,61	1,17±0,48	<0,001	3,09±2,02	3,42±1,77	3,61±1,42	3,67±1,64	0,886	
Prekovremeni rad	4,46±0,70	1,53±0,77	<0,001	3,18±2,09	3,60±1,50	3,90±1,25	3,67±1,57	0,875	
Vremensko ograničenje za pojedinačne zadatke	4,44±0,67	2,19±0,92	<0,001	3,45±1,69	3,75±1,29	3,78±1,00	3,85±1,35	0,922	
Strah od povrede	4,42±0,80	1,62±0,98	<0,001	3,17±1,85	3,45±1,64	3,61±1,54	3,67±1,47	0,935	
Pritisak vremenskih rokova za izvršenje zadataka	4,23±0,78	2,33±1,13	<0,001	3,55±1,64	3,65±1,30	3,67±0,97	3,73±1,22	0,890	
Preopterećenost poslom	4,22±0,94	2,65±1,26	<0,001	3,42±1,38	3,90±1,12	3,76±1,30	3,70±1,32	0,800	
Neadekvatan radni prostor	4,18±0,95	1,58±0,94	<0,001	3,08±1,68	3,15±1,66	3,41±1,42	3,52±1,53	0,856	
Svakodnevne nepredviđene situacije	4,10±1,10	2,31±1,08	<0,001	3,00±1,41	3,65±1,27	3,53±1,38	3,67±1,41	0,521	

† - Mean±SD, ‡ - Mann-Whitney test

Najjači i najslabiji stresori u odnosu na ispitivane grupe su prikazani na Šemama 1 i 2. Kod električara najjači stresori su: noćni rad (4,60) suočavanje sa opasnostima (4,58) smenski rad (4,54) prekovremeni rad (4,46) vremensko ograničenje za pojedinačne zadatke (4,44) strah od povrede (4,42) pritisak vremenskih rokova za izvršenje zadataka (4,23) preopterećenost poslom (4,22) neadekvatan radni prostor (4,18) svakodnevne nepredviđene situacije (4,10). Najjači stresori kod ispitanika kontrolne grupe su: preopterećenost poslom (2,69), neadekvatna očekivanja od strane klijenata (2,37), pritisak vremenskih rokova (2,34), svakodnevne nepredviđene situacije (2,31), sukobi klijenata (2,29), loša organizacija posla (2,22), vremensko ograničenje za zadatke (2,19), nedovoljan broj radnika (2,14), 24h odgovornost (2,14), administrativni poslovi (2,10).

Šema 1. Najslabiji stresori u odnosu na ispitivane grupe

ELEKTRIČARI	CONTROLS
Oskudna komunikacija sa nadređenima (2.00)	Smenki rad (1.17)
Sukobi sa nadređenima (1.96)	Noćni rad (1.26)
Strah od prof.oboljenja (1.90)	Suočavanje sa opasnostima (1.33)
Strah od respiratornih štetnosti (1.83)	Strah od nejon.zračenja (1.43)
Sukobi sa kolegama (1.73)	24h dežurstva (1.49)
Sukobi sa drugim saradnicima (1.69)	Prekovremeni rad (1.53)
Nemogućnost odvajanja profesionalnog od privatnog (1.61)	Neadekvatan radni prostor (1.59)
Oskudna komunikacija sa kolegama (1.60)	Strah od respiratornih štetnosti (1.59)
Izloženoš neprimerenoj kritici (1.54)	Strah od povrede (1.63)
Strah od zaraze (1.10)	Nedostupnost literature (1.64)
	Oskudna komunikacija sa nadređenima (1.67)

Šema 2. Najjači stresori u odnosu na ispitivane grupe

ELEKTRIČARI	CONTROLS
Noćni rad (4,60) Suočavanje sa opasnostima (4,58) Smenski rad (4,54) Prekovremeni rad (4,46) Vremensko ograničenje za pojedinačne zadatke (4,44) Strah od povrede (4,42) Pritisak vremenskih rokova za izvršenje zadataka (4,23) Preopterećenost poslom (4,22) Neadekvatan radni prostor (4,18) Svakodnevne nepredviđene situacije (4,10)	Preopterećenost poslom (2,69) Neadekvatna očekivanja od strane klijenata (2,37) Pritisak vremenskih rokova (2,34) Svakodnevne nepredviđene situacije (2,31) Sukobi klijenata (2,29) Loša organizacija posla (2,22) Vremensko ograničenje za zadatke (2,19) Nedovoljan broj radnika (2,14) 24h odgovornost (2,14) Administrativni poslovi (2,10)

Prosečna vrednost svih stresora kod električara je 2,87±1,10 (Min 1,10, Max 4,60). U ispitivanoj populaciji 14 različitih stresora imaju veće vrednosti od prosečne vrednosti svih stresora: noćni rad, suočavanje sa opasnostima, smenski rad, prekovremeni rad, strah zbog mogućnosti povrede, preopterećenost poslom, vremensko ograničenje za pojedinačne zadatke, pritisak vremenskih rokova za izvršenje zadataka, neadekvatan radni prostor, neadekvatna lična primanja, svakodnevne nepredviđene situacije, neadekvatna materijalna sredstva za rad, 24-časovna dežurstva, 24-časovna odgovornost. U kontrolnoj grupi prosečna vrednost svih stresora iznosi 1,84±0,33 (Min 1,17, Max 2,69). U kontrolnoj grupi 18 stresora ima veće vrednosti od proseka svih stresora: Preopterećenost poslom, Neadekvatna očekivanja od strane klijenata, pritisak vremenskih rokova, Svakodnevne nepredviđene situacije, Sukobi klijenata, Loša organizacija posla, Vremensko ograničenje za zadatke, Nedovoljan broj radnika, 24h odgovornost, Administrativni poslovi, sukobi sa drugim saradnicima, izloženost neprimerenoj radnoj kritici, sukobi sa kolegama, sukobi sa nadređenima, neadekvatna materijalna sredstva za primeren rad, pogrešno informisanje klijenata od strane medija i drugih izvora, bombardovanje novim informacijama iz struke, nemogućnost odvajanja profesionalnog od privatnog života.

Korelaciona analiza je pokazala da postoji povezanost starosti sa smenskim radom ($r=0,130$, $p=0,013$) i sa prekovremenim radom ($r=-0,220$, $p<0,001$). URS je statistički značajno povezan sa vremenskim ograničenjem za pojedinačne zadatke ($r=0,149$, $p=0,005$) i pritiskom vremenskih rokova za izvršenje zadataka ($r=0,125$, $p=0,017$). ERS je statistički značajno direktno povezan sa noćnim radom ($r=0,169$, $p=0,001$), smenskim radom ($r=0,160$, $p=0,002$), vremenskim ograničenjem za izvršenje zadataka ($r=0,203$, $p<0,001$), pritiskom vremenskih rokova za izvršenje zadataka ($r=0,194$, $p<0,001$), preopterećenošću poslom ($r=0,128$, $p=0,017$), neadekvatnim radnim prostorom ($r=0,122$, $p=0,022$) (Tabela 4).

Table 4. Korelacija stresora sa starosti, urs i ers

Sresori	starost	URS	ERS
Noćni rad	r	0.078	0.072
	p-value	0.141	0.172
Suočavanje sa opasnostima	r	-0.003	-0.004
	p-value	0.948	0.934
Smenski rad	r	0.130*	0.062
	p-value	0.013	0.240
Prekovremeni rad	r	-0.220**	-0.062
	p-value	<0.001	0.240
Vremensko ograničenje za pojedinačne zadatke	r	0.099	0.149*
	p-value	0.061	0.005
Strah od povrede	r	-0.075	-0.058
	p-value	0.151	0.270
Pritisak vremenskih rokova za izvršenje zadataka	r	0.086	0.125*
	p-value	0.105	0.017
Preopterećenost poslom	r	-0.002	0.081
	p-value	0.962	0.123
Neadekvatan radni prostor	r	-0.064	0.029
	p-value	0.227	0.577
Svakodnevne nepredviđene situacije	r	-0.053	-0.044
	p-value	0.315	0.400

r- Spearman's rho coefficient, * $p<0,01$, ** $p<0,05$

Subjektivna procena radne sposobnosti u odnosu na fizičke ($p=0,010$) i psihičke zahteve ($p<0,001$) je statistički značajno manja kod električara u odnosu na kontrolnu grupu. U ispitivanoj populaciji 61,1% kontrolne grupe i 45,1% električara se izjasnilo da ih povreda ili bolest ne ometa u radu. Učestalost odgovora da li vaša povreda/bolest sprečava u izvršenju posla se ne razlikuje statistički značajno u odnosu na ispitivane grupe (Tabela 5).

Table 5. Komponente WAI skora u odnosu na ispitivane grupe

Komponente WAI skora†	Električari	Controls	p-value‡
Trenutna radna sposobnost§	8,25±1,67	8,30±1,44	0.878
Trenutna radna sposobnost u odnosu na fizičke zahteve§	4,08±0,86	4,46±0,58	0.010
Trenutna radna sposobnost u odnosu na psihičke zahteve§	4,04±0,91†	4,63±0,64	<0,001
Da li vas vaša povreda/bolest sprečava u izvršenju posla			
Ne ometa	23(45,1)	22(61,1)	0.210
Sposoban sam da radim ali imam neke simptome	16(31,4)	8(22,2)	0.866
Ponekad moram usporiti tempo	7(13,7)	6(16,7)	0.380
Često moram usporiti tempo	4(7,8)	0	0.299
Osećam da sam sposoban da radim pola radnog vremena	1(2,0)	0	1.000
Potpuno sam nesposoban	0	0	1.000
Bolovanje prethodne godine			
Bez bolovanja	24(46,2)	28(73,7)	0.016
Najviše 9 dana	15(28,8)	4(10,5)	0.065
10-24 dana	5(9,6)	2(5,3)	0.716
25-99 dana	6(11,5)	4(10,5)	0.880
100-365 dana	2(3,8)	0	0.510
Da li verujete da ćete naredne 2 godine biti sposobni da obavljate trenutni posao			
Ne verujem	4(7,7)	0	0.008
Nisam siguran	20(38,5)	6(17,6)	
Prilično sam siguran	28(53,8)	28(82,4)	
Da li uživate u redovnim dnevnim aktivnostima			
Često	19(37,3)	20(52,6)	0.028
Prilično često	18(35,3)	12(31,6)	
Ponekad	7(13,7)	6(15,8)	
Prilično retko	7(13,7)	0	
Nikada	0	0	
Da li ste telesno i fizički aktivni			
Često	25(48,1)	14(36,8)	0.311
Prilično često	3(5,8)	4(10,5)	
Ponekad	6(11,5)	4(10,5)	
Prilično retko	18(34,6)	14(36,8)	
Nikada	0	2(5,3)	
Da li ste u poslednje vreme gledali sa nadom u budućnost			
Stalno	22(42,3)	18(47,4)	0.382
Prilično često	18(35,4)	8(21,1)	
Ponekad	8(15,4)	10(26,3)	
Prilično retko	4(7,7)	2(5,3)	
Nikada	0	0	

† - broj (%), ‡ - Hi-kvadrat test, § - Means±SD, || - Mann-Whitney test

Na bolovanje tokom prethodne godine nije išlo 46,2% električara i 73,7% ispitanika kontrolne grupe. Učestalost ispitanika koji nisu išli na bolovanje tokom prethodne godine se statistički značajno razlikuje u odnosu na ispitivane grupe ($p=0,016$). Bolovanje do 25 dana koristilo je 38,4% električara i 15,8% ispitanika kontrolne grupe. Bolovanje od 25-99 dana koristilo je 11,5% električara i 10,5% ispitanika kontrolne grupe. Bolovanje od 100-365 dana koristilo je 3,8% električara. Naredne 2 godine da obavljaju poslove smatra da će biti sposobno 53,8% električara i 82,4% ispitanika kontrolne grupe, nije sigurno 38,5% električara i 17,6% ispitanika kontrolne grupe, a ne veruje 7,7% električara. Učestalost odgovora vezanih za ovo pitanje se statistički značajno razlikuje između električara i kontrolne grupe ($p=0,008$). Često i prilično često uživa u redovnim dnevnim aktivnostima 72,6% električara i 84,2% ispitanika kontrolne grupe. Ponekad uživa 13,7% električara i 15,8% ispitanika kontrolne grupe. Prilično retko i nikad uživa 13,7% električara. Učestalost odgovora vezanih za ovo pitanje se statistički značajno razlikuje između električara i kontrolne grupe ($p=0,028$). Često i prilično često fizičku i telesnu aktivnost ima 53,9% električara i 47,3% ispitanika kontrolne grupe. Telesnu i fizičku aktivnost ponekad ima 11,5% električara i 10,5% ispitanika kontrolne grupe, a prilično retko i nikad 34,6% električara i 42,1% ispitanika kontrolne grupe. Učestalost odgovora vezanih za ovo pitanje je ujednačena u odnosu na ispitivane grupe ($p=0,311$). Sa nadom u budućnost stalno i prilično često gleda 57,7% električara i 68,5% ispitanika kontrolne grupe, ponekad gleda 15,4% električara i 26,3% ispitanika kontrolne grupe, a prilično retko i nikad 7,7% električara i 5,3% ispitanika kontrolne grupe. Učestalost odgovora vezanih za ovo pitanje u odnosu na ispitivane grupe ($p=0,382$).

DISKUSIJA

U istraživanje su uključene dve grupe ispitanika, grupa električara i kontrolna grupa, koju čine administrativni radnici, koje su ujednačene prema starosti, prema polu (muškarci) i ukupnom radnom stažu. Dužina eksponovanog radnog staža je statistički značajno veća kod električara u odnosu na kontrolnu grupu ($p=0,001$). U svom stanu živi malo više od polovine električara i učestalost mesta stanovanja se statistički značajno razlikuje između ispitivanih grupa ($p=0,015$). Vrednosti WAI skora su statistički značajno veće kod električara ($p=0,039$). Radna sposobnost je loša kod 11,5% električara, dobra kod 25% električara, veoma dobra kod 26,90% električara i izvrsna kod 36,5% električara. Analizirajući sve komponente IRS skora utvrđeno je da između električara i kontrolne grupe postoji statistički značajna razlika u sledećim komponentama: zahtevi i radna uloga.

U celokupnoj populaciji je rangirano 10 najjačih stresora i pokazano je da postoji statistički značajna razlika u svim stresorima ($p<0,001$) između električara i kontrolne grupe. Vrednosti stresora su ujednačene u odnosu na kategorije WAI skora. Kod električara su najjači stresori: noćni rad, suočavanje sa opasnostima, smenski rad, prekovremeni rad, vremensko ograničenje za pojedinačne zadatke, strah od povrede, pritisak vremenskih rokova za izvršenje zadatka, preopterećenost poslom, neadekvatan radni proctor i svakodnevne nepredviđene situacije. Slične rezultate, sa razlikama u prosečnoj vrednosti pojedinih skorova u drugim zanimanjima, koja nose rizik prilikom obavljanja posla imaju drugi autori (4-6). Prosečna vrednost svih stresora kod električara je $2,87\pm 1,10$ (Min 1,10, Max 4,60) i veliki broj, čak 14 različitih stresora imaju veće vrednosti od prosečne vrednosti svih stresora. U kontrolnoj grupi prosečna vrednost svih stresora iznosi $1,84\pm 0,33$ (Min 1,17, Max 2,69). Stresori kod električara se značajno statistički razlikuju od stresora u kontrolnoj grupi i po prosečnoj vrednosti svih stresora, koja je kod kontrolne grupe znatno niža i značajno se statistički razlikuju od stresora evidentiranih kod kontrolne grupe.

Korelaciona analiza je pokazala da postoji povezanost starosti sa nekim stresorima, odnosno smenskim radom i sa prekovremenim radom, pa se sa starenjem osobe veći napori, odnosno smenski rad, koji uključuje noćni rad i duži rad teže podnose. URS je statistički značajno povezan sa vremenskim ograničenjem za pojedinačne zadatke i pritiskom vremenskih rokova za izvršenje zadatka, što korelira sa starenjem osoba, jer najveći staž imaju starije osobe, koje kako je već rečano imaju problema da održe korak sa mlađim električarima, jer rade uglavnom sporije i treba im više vremena da obave neki posao. ERS je statistički značajno direktno povezan sa noćnim radom, smenskim radom, vremenskim ograničenjem za izvršenje zadatka, pritiskom vremenskih rokova za izvršenje zadatka, preopterećeno-

šću poslom i neadekvatnim radnim prostorom, odnosno ako vremenski duže rade na ovim poslovima povećava se u uticaj navedenih stresora na električare.

Subjektivna procena radne sposobnosti u odnosu na fizičke i psihičke zahteve je statistički značajno manja kod električara u odnosu na kontrolnu grupu, što je u skladu sa rezultatima drugih autora (7-9). U ispitivanoj populaciji nešto manje od polovine električara se izjasnilo da ih povreda ili bolest ne ometa u radu, a učestalost odgovora da li vaša povreda/bolest sprečava u izvršenju posla se ne razlikuje statistički značajno u odnosu na ispitivane grupe. Na bolovanje tokom prethodne godine nije išlo nešto manje od polovine električara i učestalost ispitanika koji nisu išli na bolovanje tokom prethodne godine se statistički značajno razlikuje u odnosu na ispitivane grupe. Na bolovanje je išlo više od polovine električara, pri čemu su najzastupljenija kraća bolovanja do 25 dana. Nešto manje od polovine električara nije sigurno i ne veruje da će biti sposobni da obavljaju poslove naredne 2 godine, manje prilično retko i nikad ne uživaju u redovnim dnevnim aktivnostima od ispitanika kontrolne grupe, učestalosti fizičkih i telesnih aktivnosti je ujednačena u odnosu na obe ispitivane grupe, ali manji broj električara gleda sa nadom u budućnost nego ispitanika kontrolne grupe.

ZAKLJUČAK

Profesionalni stres značajno utiče na radnu sposobnost električara pri čemu je utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti različitih nivoa radne sposobnosti u odnosu na ispitivane grupe. Vrednosti WAI skora su statistički značajno veće kod električara. Analizirajući sve komponente IRS skora utvrđeno je da između električara i kontrolne grupe postoji statistički značajna razlika u komponentama zahtevi i radna uloga. U celokupnoj populaciji je rangirano 10 najjačih stresora i pokazano je da postoji statistički značajna razlika u svim stresorima između električara i kontrolne grupe. Vrednosti stresora su ujednačene u odnosu na kategorije WAI skora. Kod električara su najjači stresori: noćni rad, suočavanje sa opasnostima, smenski rad, prekovremeni rad, vremensko ograničenje za pojedinačne zadatke, strah od povrede, pritisak vremenskih rokova za izvršenje zadatka, preopterećenost poslom, neadekvatan radni proctor i svakodnevne nepredviđene situacije. Prosečna vrednost svih stresora kod električara je visoka i veliki broj, čak 14 različitih stresora imaju veće vrednosti od prosečne vrednosti svih stresora. Korelaciona analiza je pokazala da postoji povezanost starosti URS i ERS sa pojedinim stresorima. Subjektivna procena radne sposobnosti u odnosu na fizičke i psihičke zahteve je statistički značajno lošija kod električara nego kod kontrolne grupe. Na bolovanje tokom prethodne godine je išlo više od polovine električara, pri čemu su najzastupljenija kraća bolovanja, do 25 dana.

LITERATURA

1. Dmitrović I, Grubić-Nešić L. Stress and stressors in the working environment, Zbornik radova Fakulteta tehničkih nauka, Novi Sad, 2011; 9/11.
2. Milczarek M, Schneider E, Gonzalez ER. European Agency for Safety and Health at Work, European risk observatory report, OSH in figures: Stress at work - facts and figures ISSN 1830-5946, ISBN 978-92-9191-224-7, Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2009.
3. McTernan W.P., et al.: Enhanced Co-Worker Social Support in Isolated Work Groups and Its Mitigating Role on the Work-Family Conflict-Depression Loss Spiral. *International journal of environmental research and public health* 13.4, 2016: 382.
4. Holman D. Job types and job quality in Europe. *Human Relations* 66.4 (2013): 475-502
5. Kishore K, Khan NA. A Report on GIT Disorders and Related Complications in Coal Miners of Shaktinagar, Sonebhadra, Uttar Pradesh. *Archives of Applied Science Research*, 2010; 2(3):231-237.
6. Veličković D, Mladenović P, Jovanović J, Profesionalni stresori u javnim preduzećima, *Studentski Medicinski Glasnik* 2010;1(1):1-5.
7. McTernan, W.P., et al. "Beneath the Surface: An Exploration of Remoteness and Work Stress in the Mines." *Psychosocial Factors at Work in the Asia Pacific*. Springer International Publishing, 2016. 341-358.
8. Cottini E., Lucifora C.: Mental health and working conditions in Europe. *ILR Review* 66.4, 2013: 958-988.
9. Edwards, A. Workplace stress in South African mineworkers. *INRS Occupational Health Research Conference: Health risks associated with mixed exposures*, 2012.

PRINCIPI PRIMENE OKSIGENOTERAPIJE I VENTILATORNE PODRŠKE KOD BOLESNIKA SA EGZARCERBACIJOM HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA

AUTORI

Trpković S.¹, Pavlović A.¹, Videnović N.¹, Marinković O.², Sekulić A.²

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovskoj Mitrovici, Srbija

² Kliničko bolnički centar „Bežanijska kosa“, Beograd, Srbija

KORESPONDENT

Sladana Trpković

Medicinski fakultet
Univerziteta u Prištini,
sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici
trpks@hotmail.com

SAŽETAK

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) značajno smanjuje kvalitet života i jedan je od glavnih uzroka hroničnog morbiditeta i mortaliteta širom sveta. Akutna egzacerbacija HOBP (AEHOBP) je životno-ugrožavajuće stanje i podrazumeva naglo pogoršanje respiratornih simptoma (pogoršanje dispneje, kašlja i/ili obilna produkcija sputuma) koje zahteva urgentno lečenje. Ovaj pregledni članak ispituje dokaze koji obuhvataju primenu oksigenoterapije i ventilatorne podrške u toku egzacerbacije HOBP. U uvodu smo razmotrili epidemiologiju i patofiziologiju hiperkapnijske respiratorne insuficijencije, a zatim smo objasnili da je ključ za postizanje adekvatne oksigenacije primena kontrolisane oksigenoterapije niskim koncentracijama kiseonika. Kod bolesnika koji su u riziku od hiperkapnije, ciljna vrednost zasićenja hemoglobina kiseonikom (SaO₂) je u rasponu od 88-92%, dok se hiperkapnija ne isključi gasnim analizama arterijske krvi. Međutim, ako je vrednost parcijalnog pritiska ugljen-dioksida u arterijskoj krvi (PaCO₂) normalna, ciljne vrednosti SaO₂ mogu biti u rasponu od 94-98%. Mnogi bolesnici sa HOBP su stabilni pri nižim vrednostima SaO₂ tako da kod njih, ukoliko se dobro osećaju, ne treba težiti za postizanjem uobičajenih vrednosti SaO₂ (94-98%). Dalje smo istražili važeće preporuke za primenu ventilatorne podrške kod bolesnika sa AEHOBP. Neinvazivna ventilacija je preuzela važnu ulogu u lečenju bolesnika sa akutnom respiratornom insuficijencijom nastalom zbog AEHOBP. Primena invazivne mehaničke ventilacije je poslednja opcija i povezana je sa lošim ishodom.

Ključne reči: oksigenoterapija, respiratorna insuficijencija, hiperkapnija, mehanička ventilacija.

ENGLISH

PRINCIPLES OF OXYGEN ADMINISTRATION AND VENTILATORY SUPPORT IN PATIENTS WITH ACUTE EXACERBATIONS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Trpković S.¹, Pavlović A.¹, Videnović N.¹, Marinković O.², Sekulić A.²

¹ Medical faculty University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

² Clinical Hospital Center „Bezanijska kosa“, Belgrade, Serbia

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) significantly reduces quality of life and is one of the main causes of chronic morbidity and mortality worldwide. Acute exacerbation of COPD (AECOPD) is a life-threatening condition that causes rapid deterioration of respiratory symptoms (worsening of dyspnea, cough and/or abundant sputum production) requiring urgent treatment. This review article examines the evidence underlying supplemental oxygen therapy and ventilator support during exacerbations of COPD. In the introduction, we discuss the epidemiology and pathophysiology of hypercapnic respiratory failure, and then we explain that the key to achieving appropriate levels of oxygenation is using controlled low-flow oxygen therapy. In patients with risk of hypercapnia a target oxygen saturation (SaO₂) range of 88%-92% is now generally accepted unless hypercapnia is disproved by gas analysis of arterial blood. However, if the partial pressure of carbon dioxide in arterial blood (PaCO₂) is normal, oxygen therapy may target the usual saturation range of 94%-98%. Many COPD patients may have a lower stable SaO₂, such that chasing this target (94%-98%) is not usually necessary unless the patient is unwell. Further, we review current recommendations for ventilatory support in patients with AEHOBP. Noninvasive ventilation has assumed an important role in managing patients with acute respiratory failure. The use of invasive ventilation is the last remaining option, associated with a poor outcome.

Key words: oxygen therapy, respiratory failure, hypercapnia, mechanical ventilation

UVOD

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) je globalni zdravstveni problem i očekuje se da do 2020. bude treći uzrok smrtnosti u svetu (oko 4,5 miliona smrtnih ishoda)^[1]. Više od 3 miliona ljudi je umrlo 2012. od HOBP, što čini 6% ukupne smrtnosti u svetu^[2]. Prema procenama udruženja GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) više od polovine obolelih od ove bolesti nemaju postavljenu dijagnozu i nisu svesni da su bolesni.

HOBP se definiše kao oboljenje koje se može sprečiti i lečiti i koje se karakteriše perzistentnim ograničenjem protoka vazduha u disajnim putevima i/ili oboljenjem na nivou alveola. Uzrok opstrukcije su pojačana, hronična zapaljenjska reakcija mešovitih ili malih disajnih puteva (npr. opstruktivni bronhiolitis) i/ili destrukcija parenhima pluća (emfizem). Najčešći respiratorni simptomi HOBP su: dispneja, kašalj i/ili povećana produkcija sputuma. Faktori rizika za nastanak HOBP su: pušenje, pasivno izlaganje duvanskom dimu, udisanje štetnih čestica ili gasova na radnom mestu, u zatvorenom ili otvorenom prostoru i individualna predispozicija bolesnika (genetske abnormalnosti i ubrzano starenje)^[1].

Periodi stabilnog stanja su povremeno poremećeni pojavom akutnih pogoršanja koja mogu biti životno-ugrožavajuća i zahtevaju urgentno lečenje.

AKUTNA EGZARCEBACIJA HOBP (AEHOBP)

AEHOBP je događaj u prirodnom toku bolesti koji je obično povezan sa zapaljenjem disajnih puteva^[3], povećanom produkcijom sputuma i značajnim zarobljavanjem vazduha^[4,5]. Manifestuje se naglim pogoršanjem respiratornih simptoma (pogoršanje dispneje, pojačanje kašlja i vizing)^[4,5] i zahteva primenu dodatne terapije. AEHOBP povećava morbiditet, rizik od hospitalizacije i mortalitet^[6]. Posle svake teške egzarcerbacije dolazi do rapidnog pogoršanja opšteg zdravstvenog stanja bolesnika^[7] i do povećanog mortaliteta u nedeljama koje slede. Period između prve i druge teške egzarcerbacije koja zahteva hospitalizaciju je u proseku oko 5 godina, ali može biti manji od 8 nedelja u periodu između devete i desete egzarcerbacije^[6].

Istraživanja su pokazala da je najznačajniji patofiziološki mehanizam u nastanku HOBP poremećaj ventilaciono-perfuzionog odnosa^[4,8]. S jedne strane, upala malih disajnih puteva i opstrukcija sekretom dovodi do toga da se alveole iza mesta opstrukcije ne ventiliraju tako da se ventilaciono-perfuzioni odnos smanjuje i povećava se plućni šant. S druge strane, u emfizematoznim delovima pluća u kojima su alveolarne pregrade uglavnom razorene, ventilacija je još uvek očuvana ali je protok krvi neadekvatan što ima za posledicu povećanje ventilaciono-perfuzionog odnosa t.j. povećanje mrtvog prostora. Rezultat oba ova procesa je nastanak *hipoksije* zato što se iz različitih regiona pluća u kojima dominiraju različiti patološki procesi u desno srce i sistemsku cirkulaciju doprema krv koja je nedovoljno oksigenirana^[8]. Pored hipoksije, *hiperkapnija* je značajna posledica alveolarne hipoventilacije kod teške HOBP. Većina bolesnika povećanjem respiratorne frekvence i minutnog volumena može da obezbedi dovoljnu alveolarnu ventilaciju ali se ovi adaptivni mehanizmi brzo iscrpljuju uz značajno pogoršanje stanja^[5]. Ako hiperkapnija potraje, ona će dovesti do *respiratorne acidoze* koja može

biti kompenzovana u periodu od nekoliko sati ili dana zahvaljujući puferskom dejstvu bikarbonatnih jona koje stvara bubreg. Nastanak respiratorne acidoze u toku AEHOBP je povezan sa lošom prognozom koja zavisi od stepena acide-mije^[9].

Kod lakšeg pogoršanja HOBP bolesnik diše plitko i ubrzano tako da disajni volumen (tidal volumen-Vt) može biti <5 ml/kg a respiratorna frekvencija može iznositi više od 35 udaha/min. Ekspirijum je aktivan proces. Angažuje se pomoćna disajna muskulatura. Vreme za izdisaj postaje nedovoljno tako da novi udah može početi pre završetka prethodnog izdaha. Ovakav obrazac disanja uslovljava pogoršanje dinamske hiperinflacije pluća. Nastaje zarobljavanje vazduha u plućima i povećava se funkcionalni rezidualni kapacitet (FRC) na supranormalne vrednosti (hiperinflacija). Vrednosti parcijalnog pritiska kiseonika u arterijskoj krvi (PaO₂) su snižene, uz hipokapniju usled hiperventilacije. Sa pogoršanjem bronhoopstrukcije, bolesnik ulaže sve veći napor da savlada povećan disajni rad, sve više koristi pomoćnu disajnu muskulaturu i sve više se zamara. Zbog iscrpljenosti i zamora bolesnik počinje da hipoventilira (respiratorna frekvencija tada može biti manja od 8 udaha/min), pogoršava se ventilaciono-perfuzioni odnos što dovodi do hipoksemije sa prividnom normalizacijom vrednosti parcijalnog pritiska ugljen-dioksida u arterijskoj krvi (PaCO₂). U ovoj fazi, pored gasnih analiza arterijske krvi neophodno je što pre izmeriti vrednost forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV₁) i vrednost vršnog ekspirijumskog protoka (engl. peak expiratory flow - PEF) koji direktno pokazuju težinu opstrukcije disajnih puteva. Kod umereno teškog pogoršanja, vrednosti FEV₁ ili PEF su 50-80% predviđene norme a kod većine hospitalizovanih bolesnika ove vrednosti su 30-80% predviđene norme. U jedinicima hitne medicinske pomoći spirometrija tj. merenje FEV₁ i PEF čine standard za procenu težine bronhoopstrukcije i praćenje odgovora na terapiju. Kad dođe do značajne hiperkapnije (PaCO₂>45 mmHg) i kada vrednosti FEV₁ padnu ispod 25% predviđene norme to je znak da je bolesnik životno ugrožen. Ima bolesnika kojima je nemoguće uraditi spirometriju u momentu napada zato što su oni iscrpljeni, konfuzni i moribundni. U ovim slučajevima spirometriju i nema smisla raditi s obzirom da može da pogorša ionako tešku bronhoopstrukciju^[10]. Daljom progresijom opstrukcije dolazi do slabljenja disajnog šuma koji na kraju, usled depresije centara za disanje i kašalj i/ili iscrpljenosti disajne muskulature, postaje nečujan. Takođe, usled hiperkapnije je stimulirano lučenje sekreta u disajnim putevima a zbog slabosti disajne muskulature i gubitka refleksa kašlja sekret ne može biti eliminisan. Klinička slika u tom trenutku može ličiti na kardiogeni edem pluća, što može biti povod za postavljanje pogrešne dijagnoze i primenu neadekvatne terapije^[11,12]. Opšte stanje bolesnika se pogoršava veoma brzo. Zbog hipoksemije i acidoze dolazi do razvoja neuroloških simptoma kao što su: nemir, anksioznost, konfuzija, konvulzije ili koma. Simptomi od strane kardiovaskularnog sistema su tahikardija i različite aritmije.

Dijagnoza AEHOBP. Prema preporukama Britanskog Torakalnog Udruženja (BTS) iz 2017.^[13] na HOBP treba posumnjati ako bolesnik ima više od 50 godina, višegodišnji je pušač, ima napad dispneje čak i pri vrlo malom naporu kao što je hodanje po ravnom. Ovakve bolesnike treba lečiti kao da imaju HOBP čak i ako nemamo takav podatak u istoriji bolesti ili medicinskoj dokumentaciji. Treba imati u vidu i da bolesnici sa HOBP često za svoju bolest koriste termine kao što su hronični bronhitis, emfizem ili "astma"^[13]. Step en opstrukcije se dokazuje spirometrijom. Ona može

potvrditi ili isključiti dijagnozu opstrukcije u disajnim putevima a merenje forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV₁) je koristan indikator težine HOBP. Prisustvo post-bronhodilatatornog odnosa forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) i forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV₁) - FVC/FEV₁ < 0,7 ukazuje na postojanje fiksne opstrukcije^[1].

Diferencijalna dijagnoza. Diferencijalno dijagnostički je važno isključiti druge bolesti i stanja koji mogu dovesti do hipoksije i respiratorne insuficijencije (RI) kao što su: akutni koronarni sindrom, pogoršanje kongestivne srčane insuficijencije, plućne embolije ili pneumonije^[9]. Na primer, plućna embolija može biti prisutna kod skoro petine bolesnika koji dolaze u bolnicu sa slikom AEHOBP^[9,14], ona dovodi do pogoršanja hipoksemije, izazivajući i dalje pogoršanje ventilaciono-perfuzionog odnosa. Bolesti kao što su sepsa ili kardiogeni šok koje takođe dovode do acidoze, smanjene perfuzije tkiva ili povećane potrebe tkiva za kiseonikom, mogu pogoršati RI kod bolesnika sa HOBP i treba ih uporno lečiti.

Lečenje bolesnika sa AEHOBP. Zavisno od težine egzarcerbacije i/ili težine osnovne bolesti, egzarcerbacija može biti tretirana u vanbolničkim ili bolničkim uslovima. Više od 80% egzarcerbacija biva zbrinuto u vanbolničkim uslovima primenom farmakološke terapije: bronhodilatatora, kortikosteroida i antibiotika. Značajno mesto ima primena oksigenoterapije koja je kod ove grupe bolesnika posebno specifična^[1,9,10,13,15,16,17].

EFEKTI PRIMENE KISEONIKA KOD BOLESNIKA SA AEHOBP

Rezultati istraživanja uglavnom pokazuju da primena visokih koncentracija kiseonika dovodi do kiseonikom-indukovane hiperkapnije^[10,13]. Zahvaljujući tome, u prehospitalnim uslovima oko 20% bolesnika na prijemu u bolnicu ima hiperoksemiju (PaO₂ > 100 mmHg), i respiratornu acidozu^[18,19]. Slični rezultati su dobijeni i analizom uzoraka arterijske krvi u bolničkim uslovima [20] Ima najmanje pet mehanizama preko kojih primena visokih koncentracija kiseonika može doprineti nastanku hiperkapnijske respiratorne insuficijencije kod bolesnika u AEHOBP i to su:

- poremećaj ventilaciono-perfuzionog odnosa (V/Q)
- ukidanje hipoksičnog stimulusa (hypoxic drive)
- Haldaneov efekat
- nastanak apsorpcionih atelektaza
- veća gustina kiseonika u poređenju sa vazduhom^[10,13]

Poremećaj ventilaciono-perfuzionog odnosa (V/Q). Tokom udisanja vazduha, alveolokapilarne jedinice koje su slabije ventilirane (hipoksične) biće istovremeno i slabije perfundovane zbog aktiviranja mehanizma hipoksične plućne vazokonstrikcije (HPV). Ukoliko kod ovakvih bolesnika primenimo visoke koncentracije kiseonika, vrednost parcijalnog pritiska kiseonika u alveolama (PAO₂) a samim tim i u arterijskoj krvi (PaO₂) će porasti i to će dovesti do reverzije HPV i povećanja protoka krvi kroz ove alveolokapilarne jedinice. Kako sada kroz ove alveolokapilarne jedinice protiče veća količina krvi tako će se do njih dopremati i veća količina ugljen-dioksida. Kod bolesnika sa HOBP respiratorni sistem nije u stanju da poveća ventilaciju i da eliminiše ugljen-dioksid i dolazi do razvoja hiperkapnijske RI. Više autora smatra da je ovaj mehanizam nastanka hiperkapnijske RI značajniji u odnosu na smanjenje stimulacije disajnog centra nakon administracije kiseonika, ali ovo je još uvek kontroveržno područje fiziologije respiratornog sistema.

Ukidanje hipoksičnog stimulusa (hypoxic drive). Kako hipoksemija dovodi do povećanja ventilacije (hypoxic drive), udisanje kiseonika i otklanjanje hipoksemije će dovesti do smanjenja ventilacije. Smanjenje ventilacije dovodi do porasta vrednosti PaCO₂ i taj porast je obrnuto proporcionalan smanjenju ventilacije. Upola manja alveolarna ventilacija dovodi do dupliranja vrednosti PaCO₂, uz pretpostavku da je proizvodnja ugljen-dioksida konstantna. Povećanje vrednosti PaO₂ iznad 60 mmHg neće značajno smanjiti ventilaciju a porast PaO₂ iznad 100 mmHg gotovo da uopšte ne utiče na ventilaciju zato što je osetljivost karotidnog sinusa oslabljena pri vrednostima PaO₂ iznad 100 mmHg. Dakle, kada vrednosti PaO₂ rastu u rasponu od 60 do 100 mmHg ostvariće se samo blag uticaj na ventilaciju u smislu njenog smanjenja što će konsektivno dovesti do porasta vrednosti PaCO₂. Ovaj mehanizam je zato značajan za objašnjenje porasta vrednosti PaCO₂ kada vrednosti PaO₂ rastu do 100 mmHg, ali ne i nakon toga. Više kliničkih studija je dokazalo da ukidanje hipoksičnog stimulusa samo u maloj meri utiče na porast vrednosti PaCO₂.

Mnogi bolesnici sa hiperkapnijom i respiratornom acidozom za vreme AEHOBP imaju vrednost PaO₂ iznad 75 mmHg, što je ekvivalentno vrednosti SaO₂ od 93% i što takođe ne dovodi do značajnog smanjenja ventilacije. Dakle, iako smanjenje ventilacije u toku primene oksigenoterapije kod bolesnika sa HOBP doprinosi porastu nivoa ugljen-dioksida, smatra se da je glavni faktor koji dovodi do hiperkapnije poremećaj ventilaciono-perfuzionog odnosa.

Haldaneov efekat. Treći mehanizam koji dovodi do povećanja vrednosti PaCO₂ je Haldaneov efekat. Povećanje koncentracije kiseonika u inspiratornoj smeši gasova (FiO₂) dovodi do povećanja vrednosti PaO₂ čime se smanjuje koncentracija deoksigenisanog hemoglobina a time se smanjuje i kapacitet krvi da prenosi ugljen-dioksid^[21]. Kod bolesnika sa HOBP koji već imaju više ili manje izraženu hiperkapniju i udišu veće koncentracije kiseonika, može doći do značajnog pogoršanja stanja. Ovaj mehanizam može da objasni do 25% ukupnog povećanja PaCO₂ zbog administracije kiseonika.

Nastanak apsorpcionih atelektaza. U atmosferskom vazduhu ima oko 78% azota i 21% kiseonika. Kiseonik brzo i lako difunduje kroz alveolokapilarnu membranu u krv tako da azot ostaje glavna komponenta koja drži alveole raširenim. U slučaju udisanja 100% kiseonika, azot iz alveola koje su slabije ventilirane će biti vrlo brzo zamenjen kiseonikom. S obzirom da sada nema dovoljno gasa koji bi držao alveole raširenim one kolabiraju i nastaju apsorpcione atelektaze. Ove alveole su dobro perfundovane ali se ne ventiliraju. To dovodi do povećanja fiziološkog šanta, pogoršanja oksigenacije krvi i otežane eliminacije ugljen-dioksida. Smatra se da apsorpcione atelektaze mogu nastati i pri udisanju manjih koncentracija kiseonika (30-50%), dok pri udisanju više od 50% kiseonika postoji ozbiljan rizik od nastanka apsorpcionih atelektaza.

Veća gustina kiseonika u poređenju sa vazduhom. Istraživanja su pokazala da kod bolesnika koji su udisali čist kiseonik u odnosu na one koji su udisali vazduh postoji smanjenje vrednosti FEV₁. To je verovatno posledica toga što kiseonik ima nešto malo veći viskozitet u odnosu na vazduh. Udisanje visoke koncentracije kiseonika, zbog njegovog većeg viskoziteta u odnosu na vazduh, može da dovede do povećanja disajnog rada i pojave hiperkapnijske RI kod iscrpljenih bolesnika.

Povratna (rebound) hipoksemija. Ukoliko bolesnicima sa HOBP i hiperkapnijskom RI naglo ukinemo oksigenoterapiju, vrednosti PAO_2 će se naglo smanjiti, za svega jednu do dve minute, dok je za eliminaciju ugljen-dioksida potrebno više od par minuta. Teška dispneja i zamor disajnih mišića produbljuju hipoventilaciju a samim tim i hiperkapniju. Zbog svih ovih faktora, nakon naglog ukidanja oksigenoterapije može se razviti povratna („rebound“) hipoksemija koja može biti opasnija nego hiperkapnijska RI sama po sebi^[22]. Vrednosti PaO_2 mogu postati čak i niže u odnosu na vrednosti pre započinjanja oksigenoterapije. Teška akutna hipoksemija koja nastaje na ovaj način može dovesti do smrtnog ishoda čak i ukoliko su vrednosti $PaCO_2$ stabilne ili se smanjuju^[23]. Zato oksigenoterapiju treba ukidati postepeno, uz neprekidno praćenje vrednosti SaO_2 . Najbezbednije je koncentraciju udisajnog kiseonika postepeno smanjiti na 35% ukoliko je bolesnik potpuno svestan ili pozvati reanimacioni tim i primeniti mehaničku ventilaciju ukoliko se stanje bolesnika pogoršava^[21].

PREPORUKE ZA PRIMENU OKSIGENOTERAPIJE KOD BOLESNIKA SA AEHOBP

U cilju sprečavanja kiseonikom-indukovane hiperkapnije kod bolesnika sa AEHOBP, mnoga udruženja su objavila smernice za primenu oksigenoterapije. U ovom radu, mi ćemo izneti smernice BTS-a za primenu kiseonika u urgentnim stanjima kod odraslih^[21] koje su poslednji put revidirane 2017.

Za lečenje bolesnika sa AEHOBP u *prehospitalnim* uslovima BTS je u vezi primene kiseonika dalo sledeće preporuke:

- Oksigenoterapiju treba započeti 28% venturi maskom sa protokom od 4 L/min ili 24% venturi maskom sa protokom od 2-3 L/min. Ukoliko 24% venturi maska nije dostupna treba primeniti nazalnu kanilu sa protokom od 1-2 L/min. Ciljna vrednost zasićenja hemoglobina kiseonikom (SaO_2) je u rasponu od 88-92%.
- Ukoliko je vrednost SaO_2 niža od 88% uprkos primeni 28% venturi maske, treba je zameniti nazalnim kateterom sa protokom od 2-6 L/min ili običnom maskom za lice sa protokom od 5 L/min i ciljnom vrednošću SaO_2 u rasponu od 88-92%.
- Kod bolesnika koji imaju više od 30 respiracija/min protok kiseonika treba da bude za 50% veći od minimalnog protoka propisanog za određenu venturi masku. Povećanje protoka kiseonika u venturi masci ne povećava koncentraciju kiseonika koja se isporučuje bolesniku a može da zadovolji povećane ventilatorne potrebe bolesnika u respiratornom distresu. Ovi bolesnici moraju biti trijažirani kao veoma hitni i gasne analize arterijske krvi moraju biti urađene što je moguće pre.

Za urgentno lečenje bolesnika sa AEHOBP u *hospitalnim* uslovima BTS je dalo sledeće preporuke:

- Životno-ugrožavajuća komplikacija AEHOBP u bolničkim uslovima je nastanak hiperkapnije sa respiratornom acidozom koja se može razviti vrlo brzo nakon prijema u bolnicu čak iako su rezultati prvih gasnih analiza arterijske krvi bili zadovoljavajući.
- Treba izbegavati primenu visokih koncentracija kiseonika kod ovih bolesnika zato što se hiperkapnija i respiratorna acidoza razvijaju već pri vrednostima PaO_2 od 75 mmHg.

- Ukoliko sledeće gasne analize arterijske krvi pokazuju normalne vrednosti pH i $PaCO_2$, ciljna vrednost SaO_2 je u rasponu od 94-98%. Međutim, ako postoje podaci o prethodnim epizodama hiperkapnijske RI i primeni neinvazivne ventilacije (NIV) ili invazivne mehaničke ventilacije, ili ukoliko je bolesnik klinički stabilan pri vrednostima SaO_2 nižim od 94% onda ciljne vrednosti SaO_2 treba da budu u rasponu od 88-92%. Gasne analize arterijske krvi treba ponoviti nakon 30-60 minuta kako bi se utvrdio eventualni porast vrednosti $PaCO_2$ ili pad pH vrednosti krvi.
- Bolesnici sa prethodnom epizodom hiperkapnijske RI treba da imaju sopstvenu medicinsku karticu za primenu oksigenoterapije na kojoj bi trebalo da bude precizirana idealna vrednost SaO_2 koju je moguće postići i koja treba da bude cilj lečenja.
- Gasne analize arterijske krvi treba ponoviti nakon 30-60 minuta (ili ukoliko postoje podaci o kliničkom pogoršanju) čak i ukoliko su inicijalne vrednosti $PaCO_2$ bile normalne.
- Ako je došlo do porasta vrednosti $PaCO_2$ ali je $pH > 7.35$ ili je nivo bikarbonata > 28 mmol/L, bolesnik verovatno ima dugotrajnu hiperkapniju i kod njega je ciljna vrednost SaO_2 u rasponu od 88-92%. Gasne analize arterijske krvi treba ponavljati na 30-60 minuta.
- Ukoliko postoje hiperkapnija ($PaCO_2 > 45$ mmHg) i acidoza ($pH < 7.35$), treba razmotriti primenu NIV, posebno ukoliko acidoza perzistira duže od 30 minuta uprkos primeni odgovarajuće terapije.
- Nakon stabilizacije stanja bolesnika treba razmotriti zamenu venturi maske nazalnim kateterom sa protokom od 1-2 L/min.
- Kod sumnje na hiperkapnijsku RI zbog prekomerne primene kiseonika (na to nam ukazuje vrednost $PaO_2 > 75$ mmHg, uz hiperkapniju i respiratornu acidozu), primenu kiseonika treba postepeno smanjivati do najnižeg nivoa koji je neophodan da se vrednost SaO_2 održi u rasponu od 88-92%. Ovo se može postići primenom 28% ili 24% venturi maske ili nazalne kanile sa protokom 1-2 L/min zavisno od rezultata dobijenih gasnim analizama arterijske krvi.

PRIMENA NEINVAZIVNE VENTILACIJE ZA LEČENJE AEHOBP

Ukoliko kontrolisana primena niskih koncentracija kiseonika konvencionalnim sredstvima (venture maska, nazalni kateter, jednostavna maska za lice) nije dala zadovoljavajuće rezultate, treba razmotriti primenu NIV^[10,22,24,25,26,27].

Brojna istraživanja su pokazala da je kod bolesnika sa AEHOBP, NIV uspešna u 80-85% slučajeva, smanjuje potrebu za trahealnom intubacijom, olakšava dispneju u prvih 4 sata po započinjanju lečenja, smanjuje broj dana provedenih u bolnici, učestalost infekcije disajnih puteva i mortalitet^[25,26,27,28,29]. Podaci iz literature ukazuju da je veći benefit primene NIV bio postignut kod bolesnika koji su imali izraženiju respiratornu acidozu (inicijalno $pH < 7.35$). Primena NIV efikasno rasterećuje disajnu muskulaturu, povećava disajni volumen smanjuje respiratornu frekvencu, smanjuje naprezanje dijafragme u toku disanja a sve ovo dovodi do poboljšanja oksigenacije i ventilacije.

Evropsko Respiratorno Udruženje (European Respiratory Society - ERS) i Američko Torakalno Udruženje (American

Thoracic Society - ATS) su 2017. objavili ERS/ATS preporuke za kliničku primenu NIV koje su bazirane na najnovijim rezultatima istraživanja objavljenim u literaturi zaključno sa novembrom 2016. [24,26,27].

U preporukama objavljenim u novembru 2017. naznačeno je da je primena NIV (preporučuje se BiPAP mod) kod bolesnika sa AEHOBP indikovana kod sledeće tri grupe bolesnika:

- Kod bolesnika kod kojih je vrednost PaCO₂ normalna ili povišena, a pH vrednost je još uvek u granicama referentnih vrednosti. Kod ove grupe bolesnika je najvažnija primena medikamentozne terapije i primena oksigenoterapije sa ciljnom vrednošću SaO₂ u rasponu od 88-92%. Primena NIV se predlaže u cilju sprečavanja razvoja respiratorne acidoze, samo ukoliko medikamentozna i oksigenoterapija nisu dale zadovoljavajuće rezultate (*uslovna preporuka, mala sigurnost dokaza*).
- Kod bolesnika sa blagom do umerenom acidozom (pH 7.25-7.35) i respiratornim distresom. Primena NIV kod ovih bolesnika bi mogla da spreči trahealnu intubaciju i primenu invazivne ventilacije tj. mogla bi da spreči pogoršanje stanja do momenta kada bi bilo neophodno razmatrati primenu invazivne ventilacije. Ovi bolesnici bi mogli imati najviše koristi od primene NIV i zato se kod njih primena NIV preporučuje (*jaka preporuka, velika sigurnost dokaza*).
- Kod bolesnika sa teškom acidozom i teškim respiratornim distresom. Primena NIV ovde bi mogla biti alternativa invazivnoj ventilaciji. Istraživanja su pokazala da je kod ove grupe bolesnika primena NIV značila kraći boravak u bolnici, manje komplikacija, manju potrebu za naknadnom primenom oksigenoterapije i manju incidencu prijema ovih bolesnika u bolnicu u toku naredne godine. Zato se preporučuje pro-bna primena NIV kod bolesnika sa teškom respiratornom acidozom usled egzacerbacije HOBP za koje se smatra da će im biti neophodna trahealna intubacija i mehanička ventilacija, osim ako se stanje bolesnika brzo pogoršava (*jaka preporuka, umerena sigurnost dokaza*).

U praktičnom smislu, ove preporuke znače da primenu NIV treba razmotriti kod bolesnika kod kojih je vrednost pH ≤ 7.35 , vrednost PaCO₂ > 45 mmHg, a respiratorna frekvencija $> 20-24$ udaha/min, uprkos primeni standardne medikamentozne terapije. NIV je najbolja terapijska opcija kod bolesnika kod kojih na prijemu u bolnicu dolazi do razvoja respiratorne acidoze.

Prednosti primene NIV kod bolesnika sa AEHOBP su to što je uz odgovarajuću procenu i izbor bolesnika relativno lako podesiti aparat i omogućiti istovremenu primenu kiseonika i nebulizovanih bronhodilatatora i moguće je napraviti pauze u toku primene NIV za uzimanje hrane, tečnosti i druge aktivnosti.

Kontraindikacije za primenu NIV kod bolesnika sa AEHOBP su: nemogućnost održavanja disajnog puta zbog opstrukcije, poremećaj svesti, životno-ugrožavajuća hipoksemija ili netretirani pneumotoraks [9].

PRIMENA INVAZIVNE VENTILACIJE KOD BOLESNIKA SA AEHOBP

Primenu invazivne mehaničke ventilacije treba razmotriti ukoliko se stanje svesti pogoršava, ukoliko je primena NIV

nije bila uspešna (bolesnik je iscrpljen, gasne analize se pogoršavaju u smislu produbljivanja hipoksije i respiratorne acidoze, pH < 7.25) ili ukoliko postoji nemogućnost iskašljavanja obilnog sekreta [29]. Ciljevi mehaničke ventilacije su: smanjenje disajnog rada, odmor disajne muskulature, poboljšanje gasne razmene, izbegavanje ili sprečavanje razvoja dinamske hiperinflacije (DH) i povećanja unutrašnjeg (intrinsic) pozitivnog pritiska na kraju ekspirijuma (iPEEP) [29]. Strategije ventilacije kojima se ovo postiže su produžavanje ekspiratornog vremena i primena spoljašnjeg (extrinsic) ePEEP-a [30,31].

Produžavanje ekspiratornog vremena može biti postignuto smanjenjem respiratorne frekvence ili smanjenjem odnosa inspirijum:ekspirijum (I:E) - obično na 1:3 - 1:5. Međutim, ovo može dovesti do smanjenja minutne ventilacije što zapravo pogoršava situaciju zato što ima za posledicu razvoj hiperkapije, hipoksije ili acidoze, odnosno povećanje plućne vaskularne rezistencije i pogoršanje hemodinamike. U tom slučaju, preporuka je da se poveća brzina inspiratornog protoka čime se skraćuje inspiratorno vreme a na račun toga je moguće produžiti trajanje ekspirijuma. Primena ePEEP-a održava male disajne puteve otvorenim na kraju ekspirijuma, čime se potencijalno smanjuje vrednost iPEEP-a. Pokazalo se da ako se vrednost ePEEP-a održava na vrednostima koje su 75 do 80% vrednosti iPEEP-a moguće je izbeći pogoršanje hiperinflacije i ugrožavanje hemodinamike.

Kod bolesnika koji nemaju spontane respiracije se preporučuje primena asistirano-kontrolisane ventilacije (ACV) ili sinhrono intermitentne ventilacije (SIMV) a kod bolesnika koji dišu spontano, mehaničku ventilaciju treba započeti SIMV ili PSV (pressure support) modom. Na taj način je potpomognut rad disajne muskulature, bolesnik je u mogućnosti da sam započne spontane udaha a ventilator mu obezbeđuje minimum mandatornih udaha koji su mu potrebni.

Inicijalno kod bolesnika sa AEHOBP, tidal volumen treba podesiti na 6-8 mL/kg, inspiratorni protok treba da bude 80-100 L/min, vršni inspiratorni pritisak (PIP) $< 40-45$ cm H₂O i srednji alveolarni pritisak (Pplato) $< 25-30$ cmH₂O. Na ovaj način se minimizira hiperinflacija, mogućnost nastanka barotrauma i hipotenzije. Respiratorna frekvencija bi trebalo da bude 8-12 udaha/min kako bi se postigla najmanja moguća hiperinflacija (iPEEP < 10 cm H₂O) i održala pH vrednost u prihvatljivom opsegu [30]. Kod ovih bolesnika se savetuje primena *permissivne hiperkapnije* sa ciljnom vrednošću pH u rasponu 7.2-7.25. Permisivna hiperkapnija dozvoljava postepeni porast PaCO₂ limitiranjem minutne ventilacije kako bi se prevenirao porast pritiska u disajnim putevima. Ovo omogućuje kontrolu dinamske hiperinflacije i iPEEP-a.

ZAKLJUČAK

Postoje jaki dokazi da je ispravna primena oksigenoterapije za vreme AEHOBP važna komponenta u lečenju i da značajno utiče na ishod. Kod ovih bolesnika je najvažnije da izbegnemo klinički štetne nivoe hipoksemije ili kiseonikom-indukovanu hiperkapniju i respiratornu acidozu. Ovo može biti postignuto pažljivim doziranjem niske koncentracije kiseonika, najbolje pomoću venturi maske ili nazalnog katetera i jednostavne maske za lice. Ako je to neophodno, treba podržati disanje primenom neinvazivne ili invazivne mehaničke ventilacije. Treba poštovati preporuke koje je objavilo više svetskih udruženja u vezi sa primenom kiseonika za lečenje hiperkapnijske respiratorne insuficijencije zato što je to jedini način da bude izbegnuto jatrogeno ugrožavanje stanja bolesnika.

LITERATURA

1. Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management And Prevention (2017. update) www.goldcopd.org
2. Ambrosino N, Simonds A. The clinical management in extremely severe COPD. *Respir Med* 2007;101:1613-24. doi:10.1016/j.rmed.2007.02.011
3. Wedzicha JA, Singh R, Mackay AJ. Acute COPD exacerbations. *Clin Chest Med* 2014;35(1):157-63. DOI: 10.1016/j.ccm.2013.11.001
4. Rodríguez-Roisin R. COPD exacerbations 5: Management *Thorax* 2006;61:535-544. doi: 10.1136/thx.2005.041863
5. O'Donnell DE, Parker CM. COPD exacerbations 3: Pathophysiology *Thorax* 2006; 61(4):354-61. doi: 10.1136/thx.2005.041830
6. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax* 2012;67(11):957-63. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201518
7. Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations 2: Aetiology. *Thorax* 2006;61(3):250-8. doi.org/10.1136/thx.2005.041822
8. Cooper CB, Celli B. Venous admixture in COPD: pathophysiology and therapeutic approaches. *COPD* 2008;5(6):376-81. doi: 10.1080/15412550802522783
9. Brill SE, Wedzicha JA. Oxygen therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2014;9:1241-52. doi: 10.2147/COPD.S41476
10. Trpković S, Videnović N. Oksigenoterapija, Skripta, Beograd 2018.
11. Miguel Díez J, Chancafe Morgan J, Jiménez García R. The association between COPD and heart failure risk: a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013;8:305-12. doi: 10.2147/COPD.S31236
12. Patel AR, Kowlessar BS, Donaldson GC, Mackay AJ, Singh R, George SN, Garcha DS, Wedzicha JA, Hurst JR. Cardiovascular risk, myocardial injury, and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(9):1091-9. doi: 10.1164/rccm.201306-1170OC
13. O'Driscoll BR, Howard LS, et al. BTS Guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *Thorax* 2017;72(Suppl 1):pi1-i89. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-209729
14. Rizkallah J, Man SFP, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009; 135(3):786-793. doi: 10.1378/chest.08-1516
15. Trpković S, Pavlović A, Videnović N, Karišik M, Sabljak V, Stevanović K. Primena oksigenoterapije u svakodnevnoj praksi u vanbolničkim i bolničkim uslovima. *Serbian Journal of Anesthesia and Intensive Therapy* 2014;36(7-8):459-67. <http://scindeks.ceon.rs/article.aspx?query=ISSID%26and%2612832&page=8&sort=8&stype=0&backurl=%2fissue.aspx%3fissue%3d12832>
16. Trpković S. Oksigenoterapija. In Kalezić N. editor. Inicijalni tretman urgentnih stanja u medicini, drugo izmenjeno i dopunjeno izdanje, Medicinski fakultet u Beogradu 2016;p:167-205.
17. Trpković S, Pavlović A, Videnović N, Zdravković R, Marinković O, Sekulić A. The basic principles of the oxygen utilization in emergency conditions. *Southeast European Journal of Emergency and Disaster Medicine* 2015. Supplement 1: S-6-7. http://www.dlums.rs/DLUMS_Zbornik%20sazetaka_2015_1.pdf
18. Cameron L, Pilcher J, Weatherall M, Beasley R, Perrin K. The risk of serious adverse outcomes associated with hypoxaemia and hyperoxaemia in acute exacerbations of COPD. *Postgrad Med J* 2012;88(1046):684-9. doi: 10.1136/postgradmedj-2012-130809
19. Durrington HJ, Flubacher M, Ramsay CF, Howard LS, Harrison BD. Initial oxygen management in patients with an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *QJM* 2005; 98(7):499-504. DOI: 10.1093/qjmed/hci084
20. O'Driscoll BR, Rudenski A, Turkington PM, Howard LS. An audit of hypoxaemia, hyperoxaemia, hypercapnia and acidosis in blood gas specimens. *Eur Respir J*. 2012 Jan;39(1):219-21. doi: 10.1183/09031936.00042711.
21. Abdo WF, Heunks LM. Oxygen-induced hypercapnia in COPD: myths and facts. *Crit Care* 2012;16(5):323. doi: 10.1186/cc11475
22. O'Driscoll BR, Howard LS, Davison AG. BTS guideline for emergency oxygen use in adult patients. *Thorax* 2008;63 Suppl 6:vi1-68. doi: 10.1136/thx.2008.102947
23. Kane B, Turkington PM, Howard LS, Davison AG, Gibson GJ, O'Driscoll BR. Rebound hypoxaemia after administration of oxygen in an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ* 2011;342:d1557. doi: 10.1136/bmj.d1557
24. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *European Respiratory Journal* 2017;50(2):1602-426. doi: 10.1183/13993003.02426-2016
25. Keenan SP1, Sinuff T, Burns KE et al. Canadian Critical Care Trials Group/Canadian Critical Care Society Noninvasive Ventilation Guidelines Group. Clinical practice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting. *CMAJ* 2011;183(3):E195-214. doi: 10.1503/cmaj.100071
26. Trpković S, Pavlović A, Sekulić A, Marinković O, Stevanović K, Kalezić N. Invazivna ili neinvazivna ventilacija pluća u JIM - prednosti i nedostaci". In Kalezić N, editor. Proceedings of the Third Belgrade Anaesthesia Forum Apr 13th-15th 2018; pp. 158-69.
27. Trpković S, Pavlović A, Videnović N, Sekulić A, Marinković O, Zdravković R. Primena neinvazivne ventilacije u lečenju bolesnika sa akutnom respiratornom insuficijencijom. *Serbian Journal of Anesthesia and Intensive Therapy* 2015;37(3-4): 125-36. <http://scindeks.ceon.rs/article.aspx?query=ISSID%26and%2612834&page=1&sort=8&stype=0&backurl=%2fissue.aspx%3fissue%3d12834>
28. Roberts CM, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodriguez F, Hartl S, European COPD Audit team. European hospital adherence to GOLD recommendations for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation admissions. *Thorax* 2013;68(12):1169-71. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203465
29. Roberts CM, Brown JL, Reinhardt AK, et al. Non-invasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease: management of acute type 2 respiratory failure. *Clin Med* 2008;8(5):517-21. DOI: 10.7861/clinmedicine.8-5-517
30. BTS/ICS Guidelines for the Ventilatory Management of Acute Hypercapnic Respiratory Failure in Adults. *Thorax* 2016;71(Suppl 2):pi1-i35. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-208209
31. Ahmed SM, Athar M. Mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Indian Journal of Anaesthesia* 2015;59(9):589-98. DOI: 10.4103/0019-5049.165856

SPECIFIC PATTERN OF ¹⁸F-2-FLUORO-2-DEOXY-D-GLUCOSE POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ALZHEIMER DISEASE: CASE REPORT

AUTHORS

Radovic B.^{1,2}, Brajkovic L.², Nikolic S.¹

¹ The Faculty of Medical Science University of Pristina, Kosovska Mitrovica

² Centre for Nuclear Medicine Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Republic of Serbia

CORRESPONDENT

Branislava Radović

The Faculty of Medical Science
University of Pristina,
Kosovska Mitrovica

tcmapple@gmail.com

SUMMARY

Introduction: Dementia is a clinical diagnosis based on deficits of intellectual function, usually memory. Primarily neurodegenerative diseases are characterized by progressive neuronal damages and its synapsis. Early-onset Alzheimer disease occurs in someone younger than 65. ¹⁸FDG-PET/CT is a quantitative tomographic technique also called a biomarker of neuronal activity.

Case outline: A female of 54, mother, 12 years of education, an accountant, was sent to FDG-PET/CT brain scan because of loss of memory, social withdrawal, apathy, behavior changes, troubles with paying bills, speaking difficulties with no structural imaging abnormalities. PET scan revealed glucose hypometabolism in parietal lobes, left posterior cingulum, parieto-temporal regions, the left parietooccipital region, left insula and temporal lobes.

A male of 43, father, army corporal, 12 years of education, was sent to metabolic hybrid imaging because suspected dementia. He expressed progressive behavior decline, in a year time. The patient wasn't cooperative, could not concentrate and confabulated a lot. Forgetfulness, decline in voluntary dynamics and apathy dominated the clinical presentation.

Structural imaging showed supratentorial, right precentral gyri solitary lesion and cortical bilateral hippocampal atrophy. FDG scan revealed distinctively diminished glucose metabolism posteriorly in parietal and temporal lobes, both posterior cingulum.

SPM analysis confirmed the visually observed pattern of hypometabolism in both patients.

Conclusion: Depression is an important consideration in the differential diagnosis of AD. Early detection of AD through molecular imaging techniques will assist the choice of medications to slow the progression of the disease and optimize patient care.

Keywords: Alzheimer, dementia, depression, FDG PET, brain, SPM

SRPSKI

SPECIFIČAN "OBRAZAC" POZITRONSKE EMISIONE TOMOGRAFIJE POMOĆU ¹⁸F-2-FLUORODEOKSI-D-GLUKOZE U DIFERENCIJALNOJ DIJAGNOZI ALCHAJMEROVE BOLESTI: PRIKAZ SLUČAJA

Radović B.^{1,2}, Brajković L.², Nikolić S.¹

¹ Univerzitet u Prištini-Kosovska Mitrovica, Medicinski fakultet, Kosovska Mitrovica, Republika Srbija

² Centar za nuklearnu medicinu Kliničkog centra Srbije, Beograd, Republika Srbija

SAŽETAK

Uvod: Demencija je klinička dijagnoza koju karakteriše deficit intelektualnih funkcija, najčešće memorije. Primarne neurodegenerativne bolesti su praćene progresivnim propadanjem neurona i njihovih sinapsi. Alzhajmerova demencija ranog početka se javlja kod osoba mlađih od 65 godina. ¹⁸FDG-PET/CT je kvantitativna tomografska tehnika koja je i biomarker neuronske aktivnosti.

Prikaz bolesnika: žena od 54 godine, majka, 12 godina školovanja, računovođa, poslata je na PET sken mozga zbog gubitka memorije, povlačenja iz socijalnih aktivnosti, apatije, promena u ponašanju, teškoća u plaćanju računa, teškoćama u govoru. Na strukturnom imidžingu nije bilo promena. PET sken je otkrio hipometabolizam glukoze u parijetalnim režnjevima, levom zadnjem cingulumu, u parijetotemporalnim regionima levoj, insuli i u temporalnim režnjevima.

Muškarac od 43 godine, otac, 12 godina školovanja, desetar, poslat je na metabolički hibridni imidžing zbog sumnje na demenciju. U roku od godinu dana je pokazao pogoršanje u ponašanju: nije mogao da se koncentriše, zaboravljao je, voljni dinamizmi su značajno opali, konfabulirao je. Strukturni imidžing je ukazao na solitarnu leziju supratentorijalno u desnom

precentralnom girusu kao i obostranu atrofiju hipokampusa. FDG sken je otkrio značajno smanjen metabolizam glukoze posteriorno u parijetalnim i temporalnim režnjevima i u posteriornom cingulumu obostrano. SPM analiza je potvrdila vizuelno uočene obrasce hipometabilizma kod oba pacijenta.

Zaključak: U diferencijalnoj dijagnozi Alchajmerove demencije neophodno je razmotriti i depresiju. Rano otkrivanje AD pomoću tehnika molekularnog imidžinga omogućuje pravovremenu i odgovarajuću terapiju te usporiti tok bolesti i poboljšati lečenje obolelog.

Ključne reči: Alchajmer, demencija, depresija, FDG PET, mozak, SPM

INTRODUCTION

We have presented two cases where FDG-PET/CT yielded accurate diagnosis of early onset Alzheimer dementia in contrast to major depressive disorder.

Depression is a mental illness defined in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM). DSM-V criteria for diagnosis of depression (in this article, a term “depression” refers to major depressive disorder) requires five (or more) of the following symptoms during the same two week period and represent a change from previous functioning. At least one of the following symptoms is either depressed mood or loss of interest or pleasure: depressed mood most of the day (e.g., feels sad, empty, hopeless, appears tearful); markedly diminished interest or pleasure in all, or almost all, activities most of the day; significant weight loss when not dieting or weight gain, or decrease or increase in appetite nearly every day; insomnia or hypersomnia; psychomotor agitation or retardation (observable by others), feelings of restlessness or being slowed down; fatigue or loss of energy, feelings of worthlessness or excessive or inappropriate guilt; diminished ability to think or concentrate, or indecisiveness; recurrent thoughts of death, recurrent suicidal ideation or a suicide attempt or a specific plan for committing suicide. The symptoms cause clinically significant distress or impairment in social, occupational, or other important areas of functioning. Not all the patients exhibit every symptom every day and not with the same strength. According to the World Health Organization, depressive disorder (DD) is one of the most commonly diagnosed mental disorders among adults.^[1,2]

Alzheimer disease (AD) is the most common dementia, which starts with impairment of memory followed by multiple domains of cognitive dysfunction. Other frequently encountered disorders include frontotemporal dementia (FTD) and dementia with Lewy bodies (DLB). AD accounts for 50%-60% of dementias, with FTD and DLB each accounting for approximately 15%-25%. When Alzheimer's disease occurs in someone under the age of 65, it is known as early-onset AD.^[3,4]

There are two systems currently used in diagnoses of AD: the International Working Group (IWG) for New Research Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease and the National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) criteria. IWG, in 2007, proposed to anchor the diagnosis of AD on the presence of biomarkers. NIA-AA criteria, has expanded coverage of the full range of disease stages, from the asymptomatic through the most severe stages of dementia. Two core diagnostic criteria that were proposed by IWG are: clinical, specific episodic memory profile characterized by a low free recall (which differs from that observed in non-AD disorders such as frontotemporal dementias, progressive supranuclear palsy, Huntington's disease, **major depression**, or even normal aging), and the presence of **biomarkers**

consistent with and supportive of AD on structural MRI: molecular neuroimaging with PET (18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET [FDG PET] or 11 C-labelled Pittsburgh compound B PET [PiB PET]); or CSF analysis of amyloid β ($A\beta$) or tau protein (total tau [T-tau] and phosphorylated tau [P-tau]) concentrations.

The NIA-AA diagnostic criteria, published in 2011, cover the full staging of the disease: asymptomatic (preclinical AD), predementia (MCI (mild cognitive impairment)) due to AD, and dementia (due to AD). Both IWG and NIA-AA diagnostic criteria include biomarkers in the diagnostic process and the recognition of an asymptomatic biomarker-positive stage. “Topographical” biomarkers identify downstream brain changes indicative of the regional distribution of Alzheimer's pathologies, such as temporal lobe atrophy on MRI or *reduced glucose metabolism in temporoparietal regions on FDG-PET*. “Pathophysiological” biomarkers are direct in vivo indicators of brain amyloidosis and tauopathy, including amyloid tracer PET scans and CSF concentrations of $A\beta$ 2, T-tau, and P-tau. Therefore, post mortem histopathologic finding of amyloid plaque and neurofibrillary tangles in the brain is the standard of reference for the diagnosis of AD.^[5,6]

It has been shown that among topographical markers FDG-PET has good sensitivity in the detection of early brain dysfunction in AD and that it follows disease evolution over time. FDG brain uptake is a sensitive marker of synaptic dysfunction, so the topography of brain hypometabolism accurately maps on clinical symptoms. Patients with AD with predominant memory and cognitive impairment show the classic pattern of reduced FDG brain uptake in temporoparietal association areas including the precuneus and posterior cingulate cortex, whereas in patients with AD with focal neuropsychological deficits (language, praxis, or visuospatial dysfunction) hypometabolism affects the pertinent neocortical area. Glucose metabolic reduction in medial temporal lobe including the hippocampus is also present even in the early stage of AD, but is not always clearly shown in FDG-PET image, despite obvious hippocampal atrophy, observed on structural imaging. In the moderate-to-severe stages of AD, hypometabolic regions spread to the frontal association cortices, while metabolism in the striatum, thalamus, primary sensorimotor cortices, visual cortices, and cerebellum are relatively preserved despite disease progression.^[7]

Positron emission tomography (PET) is a tomographic technique that computes the three-dimensional distribution of radioactivity based on the annihilation photons that are emitted by positron emitter labeled radiotracers. ¹⁸F-DG is suitable for imaging regional cerebral glucose consumption with PET since it accumulates in neuronal tissue by facilitated transport of glucose and hexokinase mediated phosphorylation. It is therefore referred as biomarker of neuronal activity. An integrated PET/CT system is a combination of a PET and a CT scanner with a single patient table (¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography, FDG-PET/CT).^[8-14]

Statistical Parametrical Mapping (SPM) of FDG-PET images has been used in the quantitative evaluation of brain metabolic changes in neurodegenerative conditions. It shows specific topographic patterns associated with cognitive decline and dementia. Each individual FDG-PET scan is first warped in the standard MNI (Montreal Neurological Institute) referent space using a template image for spatial normalization and subsequently smoothed with a 3D Gaussian kernel filter. Parametric analysis of FDG-uptake in SPM is obtained using voxel level statistical parametric mapping at the whole-brain level, in the framework of the general linear model by means of a two-sample t-test, comparing each subject image against images pertaining to a reference control group. The comparison between each individual and the reference group yields a contrast t-map testing for areas with relative decreases in metabolism (i.e. hypometabolism) compared to the controls. Map of Significance values from the voxel-wise t-test ($p < 0,05$) are finally reported.^[15,16,17]

It is sometimes very difficult to differentiate depression from early-onset dementia due to overlapping clinical symptoms and neuropsychological findings. Since the appropriate treatment depends on accurate diagnosis, it is important to accurately distinguish between these disorders.

CASE OUTLINE ONE

A female 54 years old, married, mother of two, 12 years of education, employed as an accountant, was sent to Centre for Nuclear Medicine Clinical Centre of Serbia. Loss of memory, forgetfulness, mood swings, social withdrawal, apathy, behaviour changes, loss of working efficiency, troubles with paying bills and handling money, difficulties in everyday activities, speaking difficulties (nominations), dominated the clinical presentation. She was disoriented to space, Mini Mental Score Examination (MMSE) deteriorated in two years from 21/30 to 17/30 (orientation to time 4, orientation to space 4, memory 3, attention and calculation 0, recall 0, registration 0, nomination 2, following simple instruction 1, drawing figure 0, writing the word 1, complex commands 2). Test battery for diagnosing dementia showed as follows: ADAS ADL (Alzheimer Disease assessment Scale; The activity of Daily Living) 58/78; RAVLT (Rey Auditory Verbal Learning Test) A1:3, A2:2, A3:3, A4: 3, A5:2, B1: 0, A6:0; false recognition 12, recognition 13); Bender Gestalt test learning score 2; fluency (S:9, K:4, L:3, overall phonetic fluency 16); Boston naming test 57; Matiss 102 (attention 32, initiation/preservation 23, construction 5, conceptualisation 30, memory 12); Addenbrook test 58 (attention 11, memory 3, fluency 6, language 19, visual and spatial abilities 9). Neuropsychological examination revealed cognitive decline in the patient. Structural imaging (CT and MRI) showed no abnormalities. The neurological examination findings (with the exception of disorientation to space) were insignificant. The patient was treated with antidepressants and synthetic thyroxin. Family history showed no dementia. Therefore initial diagnoses were early-onset Alzheimer disease, logopenic form of frontotemporal dementia, depression and hypothyroidism as possible causes of cognitive impairment. Establishing the right diagnosis was important due to proper treatment and work ability assessment.

A standard hybrid imaging (FDG-PET/CT) static brain study was performed. After fasting of at least 4 h and after confirming normal blood glucose level just before the study, the patient was injected with 130 MBq (3.5 mCi) of ¹⁸F-FDG

intravenously, while resting supine with eyes closed in a silent, dimly lit room. Antidepressants were not withheld prior to the PET study. Images were acquired 45 min after FDG injection (3-D mode, 1 bed, 15 min) by PET/CT (Biograph 64, True Point, SIEMENS) with trans axial resolution of 5.9 mm (full width at half maximum). Images were displayed as a series of 35 transaxial slices with a standard colour scale according to maximum standardized uptake value (SUV max) after reconstruction using an iterative method (OSEM) and attenuation and scatter corrections. Images were displayed for analysis on a Syngo Multimodality Workplace (Siemens AG). The image was analysed visually and by SPM analysis. Qualitative visual assessment of all images was performed by an experienced reader, who specialized in both nuclear medicine and neurology.

Imaging protocol was as follows: a) low-dose CT (40 mA) without contrast media b) FDG-PET scan. Quantitative voxel-based statistical image analysis was performed using SPM methodology. To obtain hypometabolic maps for the patient, single-subject SPM analysis was performed by a voxel-based statistical comparison between patient's functional images and functional images of cognitively intact controls from a database provided by the INLAB SPM web service.

FDG-PET/CT scan revealed diminished cortical and subcortical glucose metabolism posteriorly in both hemispheres, dominantly on the left side. Glucose brain metabolism was preserved in striatum, thalamus and cerebellum. (Figure 1.) Regional hypometabolism was shown as follows: in parietal lobes, lateral and medial, more pronounced on the left, left insula, both parietotemporal regions (more on the left), left parietooccipital region, both temporal (polar, mesial, lateral) more on the left (Figure 2.), in posterior left cingulum (Figure 3.).

SPM analysis confirmed findings on visually estimated FDG-PET scans (Figure 4.).

Figure 1. Transversal FDG-PET image: pattern of regional glucose hypometabolism in the patient: both side parietotemporal hypometabolism (more on the left: thick arrows); preserved metabolism in striatum and thalamus.

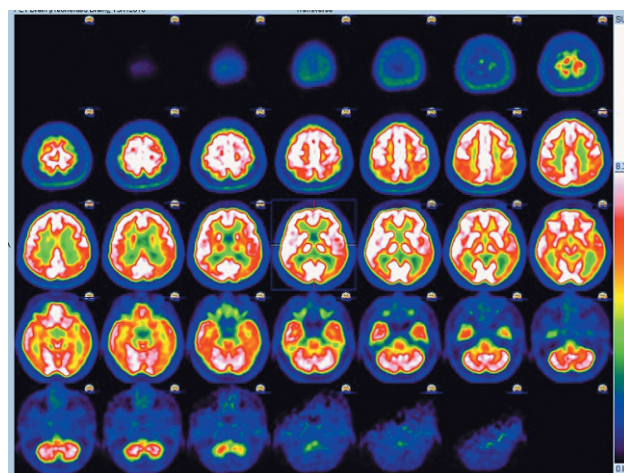


Figure 2. a) transversal FDG-PET image: parietotemporal on both sides (more on the left side: thick arrows),
 b) sagittal FDG-PET image: left posterior cingulum (thick arrow) and left precuneus hypometabolism;
 c) left side slight frontal hypometabolism.

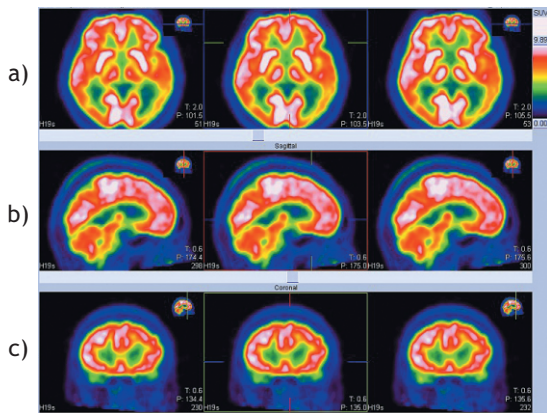


Figure 3. a) low-dose CT scan showing no structural abnormalities;
 (b), (c), (d) transversal, sagittal and frontal FDG brain image;
 b) both sides parietotemporal (more on the left (dotted arrow), posterior cingulum (thick arrow));
 c) left posterior cingulum (thick arrow);
 d) parietal lateral and medial hypometabolism on the left parietal lobe and lateral hypometabolism on the right parietal lobe

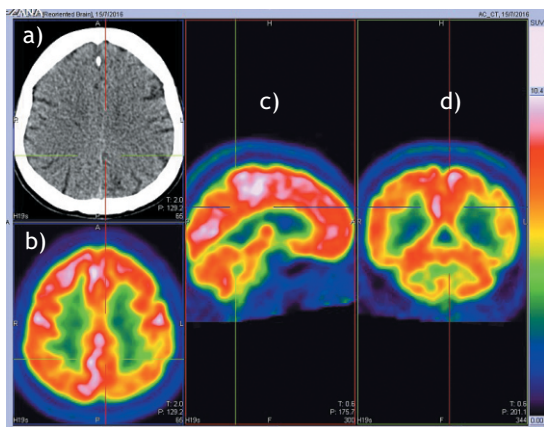
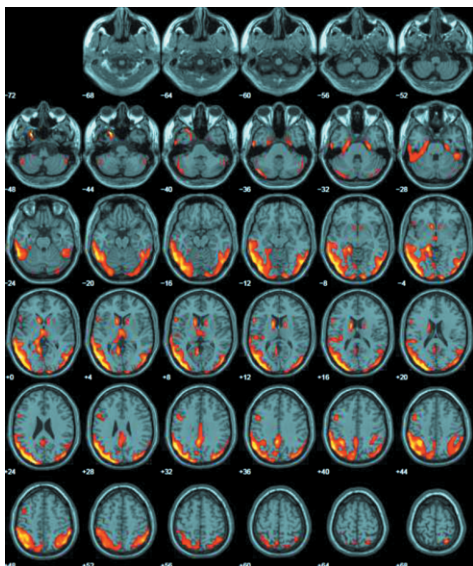


Figure 4. The SPM t-maps of regional glucose hypometabolism: bilateral temporoparietal hypometabolism more on the left (arrowhead), both parietotemporal and posterior cingulum (dashed arrow): characteristic pattern for AD



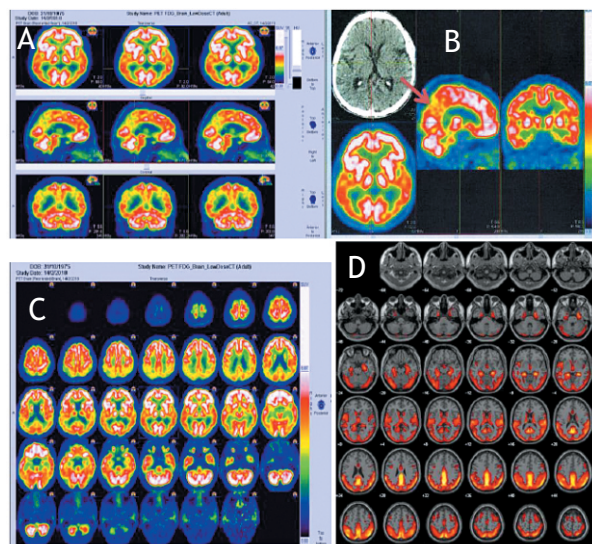
CASE OUTLINE TWO

A male, 43 years old, married, army corporal, 12 years of education was sent to metabolic hybrid imaging (FDG-PET/CT) because the diagnosis of dementia could not be established with certainty. He expressed progressive behaviour decline, fears, over-sweating, in a year time and occasionally stammering. There was no lateralisation neurologically. MMSE was 13/30 (orientation to space 0; orientation to time 0; memory 3; attention and calculation 0; recall 0; nomination 2; registration 1; following simple instruction 3; verbal instruction 1; writing the word 1; drawing 0). RAVLT A1: 2; A2: 2; A3: 2; A4: 2; A5: 2; A6: 0 B1: 0; recognition 0; false recognition 0). The patient was not cooperative, shivered a lot, could not concentrate and confabulated a lot. Forgetfulness, difficulties in a car driving, a decline in voluntary dynamics and apathy dominated the clinical presentation. His father was diagnosed as early-onset dementia, thirty years ago.

Structural imaging (CT and MRI) showed T2 hyper dense supratentorial, right precentral gyri solitary lesion most probably of the vascular origin. Cortical bilateral hippocampal atrophy was observed as well. ELISA positive anti-toxoplasma antibodies did not require antibiotic therapy. Thyroid function was preserved. ELISA antibodies to HIV, HCV and Borelli were negative. Cerebrospinal fluid had no abnormalities. Antidepressants were prescribed.

FDG-PET scan revealed distinctively diminished glucose metabolism posteriorly in both hemispheres. Medial and lateral parietal hypometabolism was shown both sides as well as both sides posterior cingulum, both temporal and insular (more on the left side). Glucose brain metabolism was preserved in striatum, thalamus and cerebellum (Figure 5.). SPM analysis confirmed visually estimated functional images.

Figure 5. A (first row) and C. Transversal FDG-PET image: both side temporal and insular hypometabolism (more on the left);
 A (second row) and B. sagittal FDG-PET image: hypometabolic posterior cingulum on both sides (red arrow);
 A. (third row) coronal FDG-PET images: medial and lateral parietal hypometabolism on both sides;
 B. CT image with FDG-PET slices;
 D. The SPM t-maps of regional glucose hypometabolism confirm that both side parietotemporal and posterior cingulum hypometabolism is statistically significant



CONCLUSION

These two cases, amongst many similar cases, studied in the Centre for Nuclear Medicine Clinical Centre of Serbia on everyday basis, confirmed high diagnostic accuracy of specific hypometabolism pattern in AD.

Both patients were finally diagnosed with early onset Alzheimer disease, after four years and one year, respectively, of diagnostic procedures. They have expressed rapid cognitive decline and showed no response to antidepressive therapy. Therefore, both were sent to FDG-PET to be

evaluated for neurodegenerative dementia, since early onset AD is more progressive than the senile one. AD is clinically presented in an atypical way, making the diagnostic confusion.

FDG-PET showed in both cases, regional hypometabolism pattern typical for Alzheimer dementia: severely diminished glucose metabolism in bilateral parietotemporal regions and in posterior cingulum.

Establishing the diagnose of early-onset AD led to change in overall therapy as well as working ability evaluation, in both patients.

REFERENCES

1. https://images.pearsonclinical.com/images/assets/basc-3/basc3resources/DSM5_DiagnosticCriteria_MajorDepressiveDisorder.pdf
2. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254610/1/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>
3. Mosconi L, Tsui WH, Herholz K, et al. Multicentre standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias: Official Publication, Society of Nuclear Medicine Journal of Nuclear Medicine 2008; 49 (3): 390-398
4. Panegyres PK, Rogers JM, McCarthy M, Campbell A and Wu JS Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography in the differential diagnosis of early-onset dementia: a prospective, community-based study. BMC Neurology 2009; 12:9-41
5. Ishii K. PET Approaches for Diagnosis of Dementia. Am J Neuroradiol 2014; 35: 2030 -38
6. Perani D, Cerami C, Caminiti SP, Santangelo R, Coppi E, Ferrari L, Pinto P, Passerini G, Falini A, Iannaccone S, Cappa SF, Comi G, Gianolli L, Magnani G. Cross-validation of biomarkers for the early differential diagnosis and prognosis of dementia in a clinical setting Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016; 43: 499-508
7. Herholz K: FDG PET and differential diagnosis of dementia. Alzheimer Dis Assoc Disord 1995; 9:9-16
8. Ishii K. PET Approaches for Diagnosis of Dementia. Am J Neuroradiol 2014; 35: 2030 -38
9. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2015; 42:328-354.
10. Varrone A, Asenbaum S, Borghat TV, Booi J, Nobili F, Någren K, Darcourt J, Kapucu OL, Tatsch K, Bartenstein P, VanLaere K. EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18F]FDG, version 2. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009; 36 (12): 2103-10
11. Asenbaum S. Guideline for the use of FDG PET in Neurology and Psychiatry. Austrian Society of Nuclear Medicine 2001. [http:// www.ogn.at](http://www.ogn.at).
12. Kuwert T, Bartenstein P, Grünwald F, et al. Clinical value of positron emission tomography in neuromedicine. Position paper on results of an interdisciplinary consensus conference. Nervenarzt 1989; 69:1045-160.
13. Mazziotta JC, Frackowiak RSJ, Phelps ME: The use of positron emission tomography in the clinical assessment of dementia. Sem Nucl Med 1992; 22: 233-246.
14. Coleman RE, Positron Emission Tomography Diagnosis of Alzheimer's Disease. PET Clin 2007; 2: 25-34.
15. Anchisi D, Borroni B, Franceschi M, et al. Heterogeneity of brain glucose metabolism in mild cognitive impairment and clinical progression to Alzheimer disease. Archives of Neurology 2005; 62 (11): 1728-1733
16. Perani D, Della Rosa PA, Cerami C, Gallivanone F, Fallanca F, Vanoli EG, Panzacchi A, Nobili F, Pappatà S, Marcone A, Garibotto V, Castiglioni I, Magnani I, Cappa SF, Gianolli L, EADC-PET Consortium. Validation of an optimized SPM procedure for FDG-PET in dementia diagnosis in a clinical setting. Neuroimage Clin 2014; 6: 445-454.
17. Yakushev I, Hammers A, Fellgiebel A, et al., 2009. SPM-based count normalization provides excellent discrimination of mild Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment from healthy aging. Neuroimage 2009; 44 (1): 43-50.

FATAL ASPIRATION OF GRAIN CORN - CASE REPORT

AUTHORS

Juković F.¹, Matejić S.²

¹ General hospital the City of Novi Pazar, Serbia

² Medical Faculty, University of Pristina, Kosovska Mitrovica, Serbia

CORRESPONDENT

Fehim Juković

General hospital
the City of Novi Pazar,
Republic of Serbia
mican.dr@eunet.rs

SUMMARY

Introduction: Asphyxiation by aspiration- inhalation of foreign bodies is a form of violent mechanical asphyxia and can occur at any age, most commonly in children and the elderly. In children up to third age choking is a significant cause of morbidity and mortality. Mortality due to aspiration of foreign bodies is higher in children because of the relatively narrow airways and less developed protective mechanisms. The size, type, shape and place of obstruction with foreign body leads to the diversity of clinical picture.

Case report. We present the case of a 15 month-old girl, who was found by her mother in her house in a village, lying down, cyanotic, collapsed, without breathing. Autopsy showed that the cause of death was acute respiratory obstruction with impacted grains of corn in two places, on the larynx entrance and in the right bronchus.

Conclusion. The diagnosis of death by asphyxiation due to aspiration of foreign bodies is set at autopsy, when the place of airway occlusion is found. If a foreign body was removed during providing assistance, the diagnosis would be made based on medical records or history data of persons who were provided assistance. In cases of sudden deaths of young children, in order to clarify pathophysiological mechanism and mode of death in each case, a pathologist should always keep in mind the possibility of aspiration of foreign bodies, and in accordance with this, carefully apply appropriate autopsy techniques to locate the place of obstruction, with special regard to local finding in airways.

Keywords: forensic medicine, foreign body, asphyxiation, autopsy findings.

SRPSKI

FATALNA ASPIRACIJA KUKURUZN OG ZRNA - PRIKAZ SLUČAJA

Juković F.¹, Matejić S.²

¹ Zdravstveni centar, Novi Pazar

² Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica

SAŽETAK

Uvod: Udušenje aspiracijom - udisanjem stranog tela (engl. *choking*) predstavlja vid nasilne mehaničke sufokativne asfiksije i može se javiti u bilo kojem životnom dobu, najčešće kod dece i starijih. Kod dece do 3. godine života predstavlja značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta. Stope smrtnosti usled aspiracije stranih tela su veće kod dece zbog relativno uskih disajnih puteva i nedovoljno razvijenih zaštitnih mehanizama. Veličina, tip, oblik i mesto zaglavljivanja stranih tela dovode do raznolikosti kliničke slike.

Prikaz slučaja. Prikazujemo slučaj devojčice 15 meseci starosti, koju je majka zatekla u u kući na selu, u ležećem položaju, modra u licu, klonula i bez disanja. Obdukcija je pokazala da je uzrok smrti opstrukcija disajnih organa stranim telom - impaktiranim zrnima kukuruza na dva mesta: na ulazu u grkljan i na desnom bronhu.

Zaključak. Dijagnoza asfiksije usled aspiracije stranog tela postavlja se obdukcijom, kada se u disajnim organima pronađe mesto okluzije, a ukoliko je prilikom pružanja pomoći strano telo uklonjeno, dijagnoza se postavlja na osnovu medicinske dokumentacije ili anamnestičkih podataka od lica koja su pružala pomoć. U slučajevima iznenadnih smrti male dece, kako bi se pojasnio patofiziološki mehanizam i načina umiranja u svakom konkretnom slučaju, obducent treba uvek imati na umu mogućnost aspiracije stranih tela, i u skladu sa tim pažljivo primeniti odgovarajuću obdukcionu tehniku radi određivanja mesta opstrukcije disajnih puteva, uz posebno obraćanje pažnje na lokalni nalaz na disajnim organima.

Ključne reči: sudska medicina, strano telo, asfiksija, obdukcioni nalaz

INTRODUCTION

We Asphyxia - aspiration can be defined as a lack of oxygen (hypoxia) and accumulation of carbon dioxide (hypercapnia), either due to injuries or illness. Aspiration - inhalation of foreign bodies is a common cause of violent mechanical asphyxia, and can manifest either as a blockage of the larynx and throat (*obturatio laryngopharingis*) or as a blockage of the trachea and bronchi (*obturatio tracheo-bronchialis*)^[1]. Inhalation of foreign bodies is not uncommon, and the list of foreign bodies that enters airways due to an accident is a very diverse and wide. Foreign bodies can enter the respiratory system when there is an obstacle and blockade the normal course of breathing reflexes, such as sudden aspiration in the course of eating, playing or laughing^[2]. In childhood, entering of foreign bodies in the respiratory system is almost always accidental, and often fatal, because the protective reflex, considering anatomical and physiological characteristics and specificis in children, is not as efficient as in adults. Young children are at risk because they have a habit of placing toys and solid objects from the environment in the mouth and, due to the anatomy of the upper respiratory tract and physiological specificits as insufficient coordination swallowing reflex, aspiration of foreign bodies can be fatal events, especially in children under the age of three years. Not only as a cause of death, aspiration is of great importance as a vital reaction^[3]. Children up to age of 3 are at increased risk of death due to aspiration of foreign bodies, given the tendency to put everything in mouth, and because of the way they're chewing food. Because they have not grown molars, they reflexively use their incisors; objects and fragments of food can then suppress to the back, so that the swallowing reflex is activated with a tendency of inhaling foreign body^[4]. In particularly high risk are children during the second year of life, until they sprout teeth - about 10 to 14 months, and before the outbreak of the first molars, at the end of the second year of life. This means that they are able to bite off pieces of solid food before they can effectively chew^[5].

CASE REPORT

Girl aged 15 months played in the house which is located in the countryside; after a while, mother found her lying on the floor with head back, blue in the face, and when she raised her, she saw that the child is not crying or breathing. The mother later gave the fact that the baby fell off the table. Transport from the village to the hospital took about 30 minutes, where the pediatrician when receiving and reviewing the child noted unconsciousness, lack of pulse, heart beat and breathing, cyanosis of the lips. Despite intensive resuscitation measures death was declared with suspected brain injuries as the cause of death, primarily due to the data obtained from the mother, and the local findings on the head in the form of two surface wounds with bruises in the right parietal bumps and swelling of soft tissues in the same place. An autopsy was performed the next day. In the external findings classic signs of asphyxia, well expressed burial spots, cyanosis of mucous membranes, conjunctival petechiae were found. Examination of the oral cavity established the presence of 4 incisors in both the upper and in the lower jaw. Internal review of the body showed that the brain was normal, with no injuries, and the bones of the skull were whole. However, during the dissection of the airways two

grains of corn were found. One was at the entrance of the larynx between the epiglottis and the back of the throat, covering the entrance to the larynx (Figure 1), while the other maize grain were embedded in the initial part of the right bronchus, or the tip of a narrow part directed downwards - to the right lung and a flat part upward toward the bifurcation so that it is completely closed the lumen of the right bronchus in the form of plug (Figure 2). Distal of the grain the right bronchial lumen was filled with spumous liquid content; right lung showed signs of emphysema, a left lung was livid color and edematous. Superior, ie. wider parts of both maize grain were uneven surface, corroded (Figure 3). There was no violation of the mucous membranes of the mouth, throat or respiratory system. Other internal autopsy report showed the usual signs of asphyxia (liquefied blood, congestion of organs and tissue swelling, petechiae on serous membranes).

Figure 1. Maize grain at the entrance of larynx

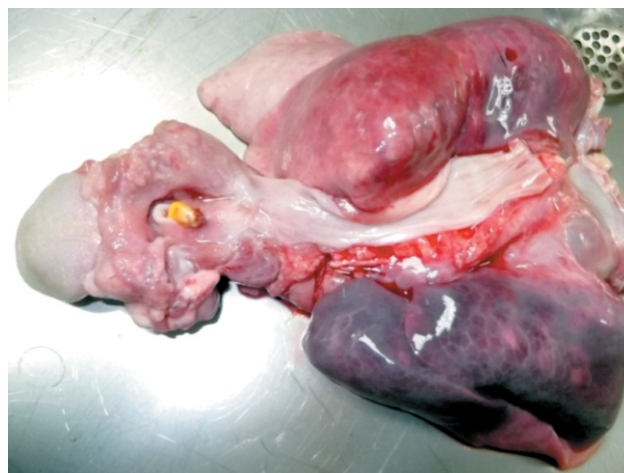


Figure 2. Wedged maize grain in right bronchus

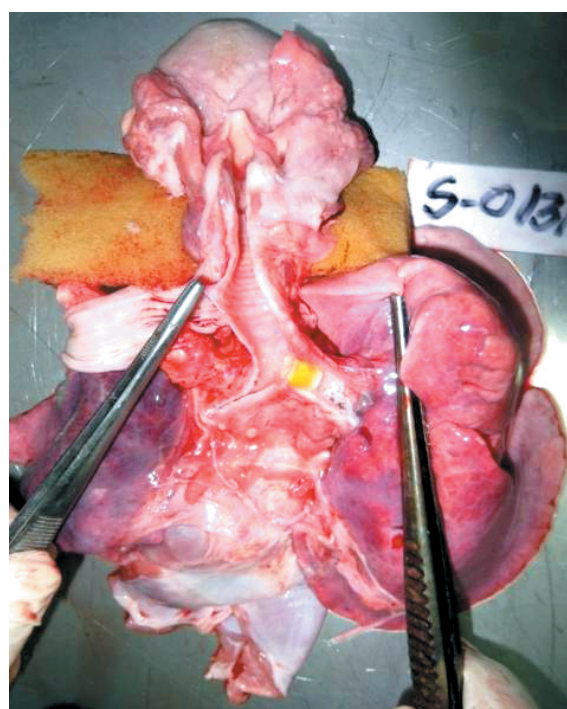


Figure 3. Removed, corroded both corn grains



In addition to the two grains, a few more, lesser corroded grains of corn were found in the stomach, where was no other content. The cause of death was asphyxia due to obstruction of the respiratory foreign body (two grains of corn).

DISCUSSION

Death due to aspiration - inhalation of foreign bodies can be the result of hypoxia due to occlusion of the airways, with classic signs of asphyxiation, cyanosis and petechiae, when the victim struggles for breath, or a reflexively - due to neurogenic cardiac arrest and catecholamine response due to increased adrenal secretion^[6, 7]. Except foreign bodies, anorganic and organic origin, asphyxia may be the result of disease. Epiglottitis is the most common natural cause of asphyxia due to obstruction of the upper airways, and it may be angina Ludowici (rapid spread of bacterial infection from the sublingual and submandibular space), anaphylaxis with laryngeal edema, and diphtheria^[8].

Once aspirated, foreign bodies can subsequently change the position or move distally, especially after spontaneous attempts or external manipulation attempt to remove the object, after pounding on the back of the patient, or attempt to cause coughing and vomiting. This can lead to delayed obstruction. Inhaled plant material can swell over the next few hours or days, which can cause coughing, wheezing, shortness of breath, loss of air and cyanosis. The size, shape,

type and location of jamming of foreign bodies are responsible for the variability of the clinical picture; items that cause an obstruction in the larynx and trachea are potential life danger, a smaller items that stick distally and which remain undiagnosed for some time, can cause serious complications, including pneumonia, atelectasis, bronchiectasis^[9, 14]. Other foreign objects, such as peanuts, beans and similar organic body can activate the acute inflammatory response to tissue swelling which can gradually deteriorate the degree of asphyxia. Hypoxia and increased carbon dioxide stimulates the respiratory center and run "fighting for air". As the process continues, cyanosis deepens, veins become too full, dotted petechial bleeding can occur in the skin, conjunctiva, the surface of the heart and lungs. In the end, the person loses consciousness, can occur convulsions, and terminal vomiting is a common. Typically, a child loses consciousness within 2 to 3 minutes, and death can occur within 4 to 5 minutes^[10].

The conclusion that the death was due to aspiration or inhalation of foreign bodies can be issued only if the airways, from the entrance to the larynx and distally from there, in some place completely occluded^[11]. The diagnosis of fatal asphyxia due to aspiration of a foreign body is made on the autopsy, when site of occlusion airways is found and demonstrated. If the victim had occlusion of the airway and foreign body is removed during a medical intervention, so death occurs later, the only way to establish a diagnosis is on the basis of well-managed medical records, or interviews with persons who were the first to react^[12].

Obviously, in this case the child during the game chewed and swallowed more corn grain, as evidenced by several ingested and found in the stomach. Developing and emerging incisors before molars in young children, allows nibbling but not chewing food, as it was in the present case because all the maize grain was smaller part corroded. When a grain of corn, the first inhaled and reached into throat, when trying to eject and activating the cough reflex, was additional inhaled, repressed and matured distal to the right bronchus, maize grain diameter was greater than the diameter of the lumen of the bronchi, causing wedge. After activation of protective mechanisms of the respiratory organs, especially intense coughing and subsequent attempts ejection of maize grain from the trachea, during episodes of deep breaths, following a second-corn kernel which was located in the oral cavity and pharynx previously corroded, with less powerful breath due to loss of power, it wedge at the entrance to the larynx, after which the child lost consciousness and died.

In the present case, each found grains of corn, for itself could cause respiratory obstruction and death, but in this case another grain of corn, which is inhaled and blocked the entrance to the larynx, accelerate the occurrence of death in a situation where it already existed blockade with the first grain at the level of the right bronchus. Asphyxia may occur and because indirect airway blockage, ie. because of pressure on the anterior side of epiglottis and closing the larynx entrance^[13].

CONCLUSION

In cases of suffocation and acute respiratory insufficiency of small children, as well as emergency situations, regardless of the data obtained from relatives, doctors clinicians should bear in mind the possibility of foreign body

aspiration and asphyxia, and then to react accordingly to it as fastest as possible. At autopsy there is no specific findings indicating choking, other than verification of the presence of foreign bodies in the airways. Therefore, in the indicative cases, the pathologist should prepare and open the airways extremely careful in order to locate the exact site of obstruction by a foreign body, and also explained the mechanism of asphyxia. When a foreign body is found lodged in the larynx and lower, with its irritant effect it activate physiological protective mechanisms at the level of the larynx, especially intense cough reflex^[14]. If a foreign

body stuck in the upper airway is not expectorated, a victim at the same time has in the mouth or throat pieces of food or other foreign body, it can block the protective mechanisms at the level of the epiglottis and vocal cords, and new aspirations and a new entrance of additional foreign bodies in upper airways can happen. This case shows the aspiration of two grains of corn in two different places in the airways, and explains with more details the phases of pathophysiological mechanisms of violent mechanical suffocative asphyxia.

REFERENCES

1. Milovanović M. *Sudska medicina, medicinska knjiga* Beograd-Zagreb. 1985; 51.
2. Gupta AK, Parida PK, Bansal S, Kumar S. Tracheal Foreign Body: An Unusual History And Presentation. *The Internet Journal of Pediatrics and Neonatology*. 2005; 6 (1).
3. Madea B. *Handbook of Forensic Medicine*. Bonn, Germany; Wiley Blackwell. 2014; 407-409.
4. Basuttill A, Keeling WJ. *Paediatric forensic medicine and pathology*: Hodder Arnold. 2008; 331.
5. Byard RW. *Sudden death in infancy, childhood and adolescence*, 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2004; 35.
6. Saukko P, Knight B. *Knight's forensic pathology*. Fourth edition. CRC Press-Taylor & Francis Group; 2016; 362.
7. Veljković S. *Nasilne asfiktične smrti*. CIBIF; 1999; 101-105.
8. Collins AC, Byard WR. *Forensic Pathology of Infancy and Childhood*, Springer reference; 2014; 210.
9. Chinski A, Foltran F, Gregori D, Passali D, Bellussi L. Foreign bodies causing asphyxiation in children: the experience of the Buenos Aires paediatric ORL Clinic; *The Journal of International Medical Research* 2010; 38: 655 - 660.
10. Barness GE, Spicer ED, Steffensen ST. *Handbook of Pediatric Autopsy Pathology*, 2nd ed; Springer. 2014; 688.
11. Di Maio DJ, Di Maio VJM. *Forensic pathology* 2nd ed. CRC Press. 2001; 255.
12. Prahlow J. *Forensic Pathology for Police, death investigators, attorneys, and forensic scientists*; Humana press; 2010; 408.
13. Nikolić S, Živković S. Choking on a grape: an unusual type of upper airway obstruction. *Forensic science, medicine and pathology*. 2013; 9:452-453.
14. Andrić PV, Nikolovski D. *Otorinolaringologija za studente medicine i stomatologije*, Univerzitet u Prištini. 1999; 248-251.

PRIMARNI MEDIJASTINALNI
B KRUPNOĆELIJSKI LIMFOM

AUTORI

Knežević B. S.¹, Gajović Z. I.², Petrović M. N.¹¹ Dom zdravlja Kraljevo, Srbija² Specijalna hirurška bolnica „Sveti Nikola“ Ratina, Kraljevo, Srbija

KORESPONDENT

Dr Snežana Knežević

Dom zdravlja Kraljevo,
Republika Srbija

lesta59@yahoo.com

SAŽETAK

Uvod: Primarni medijastinalni B krupnoćelijski limfom je redak, visoko agresivan oblik non Hodgkinovog limfoma i javlja se u 5-7% svih difuznih velikoćelijskih B limfoma i 2% svih non Hodgkinovih limfoma. Vodi poreklo od medularnih ćelija timusa i ima sopstvenu histogenezu. Tipično obolevaju mlade žene u trećoj i četvrtoj dekadi života. Sindrom gornje šuplje vene je prisutan u više od 50% slučajeva, sa otokom lica, ruku, dubokim venskim trombozama, dispnejom, disfagijom, bolom u grudima, glavoboljom i kašljem. Dijagnoza se postavlja patohistološkom i imunohistohehmskom analizom hirurškog bioptata dobijenog medijastinoskopijom. Blagovremena terapija ciklusima monoklonskih antitela i polihemioterapijom omogućava stabilan relaps bolesti.

Prikaz bolesnika: Pacijentkinja, stara 37 godina, javlja se prvi put na pregled kod svog izabranog lekara jer je već u nekoliko navrata posećivala Službu hitne medicinske pomoći zbog kašlja, osećaja da je nešto davi, nedostatka vazduha, pritiska i bolova u glavi kao i otečenosti vrata i lica. Započeta detaljna dijagnostika. Radiološki utvrđen tumor medijastinuma, kompjuterizovana tomografija potvrdila i poslata na referentni Institut gde je videoasistirano torakoskopskom hirurgijom i patohistološkom analizom dijagnostikovan PMBCL CSII AM+. Ordinirano šest ciklusa rituksimab, ciklofosamid, doxorubicin, vinkristin i prednizolon terapijskog protokola koje je podnela sa očekivanim neželjenim dejstvima. Kontrolna pozitronska emisiona tomografija utvrdila da se tumorska masa u potpunosti povukla. U remisiji je dve godine, dobro se oseća i javlja se na redovne kontrolne preglede.

Zaključak: Na izabranom lekaru je velika odgovornost u prepoznavanju ranih simptoma maligne bolesti što ubrzava postavljanje konačne dijagnoze i blagovremeni početak lečenja.

Ključne reči: medijastinalna neoplazma, limfomi, sindrom gornje šuplje vene.

ENGLISH

PRIMARY MEDIASTINAL LARGE B-CELL LYMPHOMA

Knežević B. S.¹, Gajović Z. I.², Petrović M. N.¹¹ Health centre, Kraljevo, Serbia² Hospital for special surgery „St Nikola“ Ratina, Kraljevo, Serbia

SUMMARY

Introduction: Primary mediastinal large B cell lymphoma is a rare highly aggressive form of non-Hodgkin lymphoma and occurs in 5-7% of all diffuse large B lymphoma and 2% of all non-Hodgkin lymphomas. Originates from thymic medullary cells and has its own histogenesis. Typically affects young women in the third and fourth decade of life. Superior vena cava syndrome is present in more than 50% of cases, with swelling of face, hands, deep venous thrombosis, dyspnea, dysphagia, chest pain, headache and cough. Diagnosis is made by histopathological analysis and immunohistochemical surgical biopsy specimens obtained mediastinoscopy. Timely treatment with cycles of monoclonal antibody and chemotherapy is requirement to relapse and stable state.

Case outline: Patient, 37 years old, came for the first time for review at General practice because she has been repeatedly visited emergency service due to coughing, feeling that something is strangling, the lack of air pressure and pain in the head and swelling of face and neck. Started detailed diagnostics. Radiologically determined mediastinal tumor, computed tomography confirmed it and sent to the referral Institute where video-assisted thoracic surgery and patho histology diagnosed PMBCL CSII AM+. Administered six cycles of rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone therapy protocols submitted by the expected side effects. Control positron emission tomography found that the tumor mass completely withdrawn. In remission for two years, have a good feeling and occurs at regular checkups.

Conclusion: General practice has a big responsibility in recognizing early symptoms of malignant disease that accelerates the diagnosis and timely start of treatment.

Key words: mediastinal neoplasms, lymphomas, superior vena cava syndrome.

UVOD

Primarni mediastinalni B velikoćelijski limfom (PMBCL) je zreo, agresivan limfom velikih B ćelija poreklom iz timusa, razvija se u mediastinumu, sa različitim kliničkim, imunološkim, genotipskim i molekularnim karakteristikama [1]. PMBCL podseća na klasični Hodgkinov limfom sa nodularnom sklerozom [2].

Prema podeli Svetske zdravstvene organizacije ovaj oblik non Hodgkinovog limfoma (NHL) se nalazi u grupi difuznih B velikoćelijskih limfoma (DLBCL) [1]. PMBCL treba razdvojiti od ostalih B limfoma kao i neklasifikovanih, sa svojim osobina je između CHL i DLBCL, koji su agresivniji [3]. PMBCL je redak oblik NHL i javlja se u 6-12% svih difuznih B velikoćelijskih limfoma i u 2-3% svih NHL [1]. Potiče od medularnih ćelija timusa sa sopstvenom histogeneza [4]. Tipično obolavaju mlade žene u trećoj i četvrtoj dekadi života, dva puta češće nego muškarci. Za razliku od ostalih limfoma poreklom B ćelija, PMBCL limfom se javlja predominantno kod mladih ljudi, medijana je 35 godina [1].

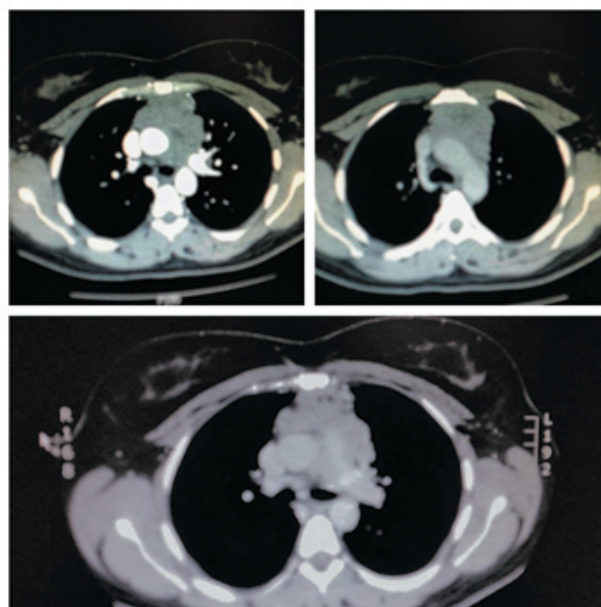
Većina pacijenata sa PMBCL je prezentovana sa lokalizovanom anteroposteriornom mediastinalnom masom timusne regije. Kod 60-70% pacijenata se radi o bulky masi (tumor veći od 10 cm) i često vidimo invaziju okolnih struktura pluća, pleure i perikarda. Regionalna invazija supraklavikularnih i cervikalnih limfonodusa nije neuobičajena. Sa progresijom bolesti dolazi do diseminacije u udaljene ekstranodalne lokalizacije, bubrege, nadbubrežne žlezde, jetru i CNS, zahvaćenost koštane srži retko vidimo [1]. Kod više od 50% nalazimo Sindrom gornje šuplje vene, sa otokom lica, nabrekli venama vrata, otokom ruku i mogućom dubokom venskom trombozom [5]. Dispneja, promuklost, otok lica, punoća glave, oticanje ramena, kašalj, bol u grudima, disfagija, kratkoća daha, glavobolja su najčešći simptomi. Sistemski B simptomi - gubitak težine, noćno znojenje, groznica postoje kod 30-47% pacijenata. U trenutku postavljanja dijagnoze oko 80% slučajeva je u stadijumu I-II [5]. Uprkos lokalnoj invazivnosti, udaljeno širenje, uključujući i invaziju koštane srži nije uobičajeno. Relapsi su po pravilu hematogeni i ekstranodalni, sa lošom prognozom.

PRIKAZ BOLESNIKA

Pacijentkinja stara 37 godina, prethodno odličnog zdravlja, u dva navrata 2014. godine dolazi na pregled zbog kašlja, osećaja da je nešto davi, nedostatka vazduha, pritiska i bolova u glavi kao i otečenosti vrata i lica. Problemi su trajali oko 30 dana i već se zbog istih tegoba javljala u Službu hitne medicinske pomoći. Objektivnim pregledom nema znakova akutne respiratorne infekcije, afebrilna, normalan dijasni šum nad plućima, akcija srca ritmična, TA 140/80 mmHg, EKG normalan, štitna žlezda nije uvećana, ne palpira se vratna limfadenopatija, na koži prednje strane grudnog koša lividna prebojenost, lako naglašena kapilarna mreža i evidentna otečenost glave i vrata. Abdomen mek, palpatorno bolno neosetljiv, ekstremiteti bez edema. Rendgen srca i pluća prikazuje senku u mediastinumu. Laboratorijske pretrage Hb 132, Le 5,8, Tr 255, Se 28, CRP 11, LDH 452, BK nega-

tivan. Kompjuterizovanom tomografijom (CT) grudnog koša uočava se mekotkivna masa, koja se spušta paratrahealno, infrakravikularno i stapa sa masom koja zahvata čitav retrosternalni prostor, zbog koje je hospitalizovana na referentnoj ustanovi. (Slika 1)

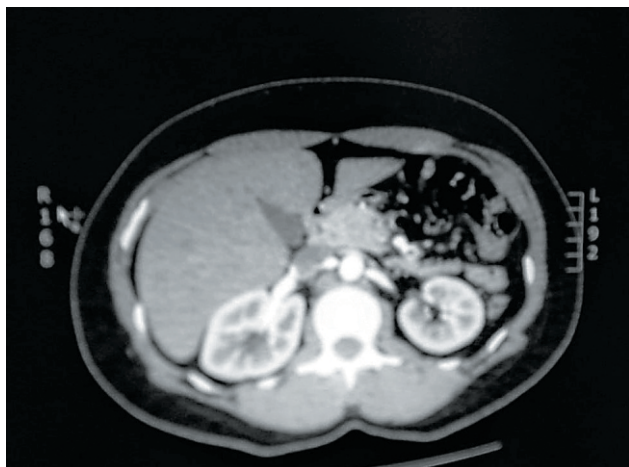
Slika 1. Kompjuterizovana tomografija grudnog koša
Figure 1. Computed tomography of thorax



Videoasistirano torakoskopskom hirurģijom viđen je tumor u mediastinumu koji infiltruje gornji levi ređanj i neodvojiv je od luka aorte, dimenzija 46x62x73 mm. Rezultati patohistološke i imunohistohemijske analize glase: NHL diffuse large B cell lymphoma mediastini IIM+ (NHL PMBCL), CD20+, CD79alpha+, CD3+, AE1/AE3+, CD15-.

Kompjuterizovana tomografija abdomena je uredna. (Slika 2) Ejekciona frakcija srca je 65%. Dopunskim radioimidiđing tehnikama nije u tvđena infiltracija kostiju. Odlukom hematološkog konzilijuma, bolesnica je primila 6 ciklusa imuno-hemoterapije po protokolu R-CHOP (rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin i prednizolon). Nakon četvrtog ciklusa hemoterapije, kompjuterizovanom tomografijom se ne vide promene u plućnom parenhimu, u mediastinumu se ne vidi tumorska masa kao ni uvećani limfonodusi. Postoji stara, rekanalisana tromboza vene jugularis. Odgovor na terapiju je bio odličan. Terapiju je podnela sa minimalnim neželjenim dejstvima. Pozitronska emisiona tomografija (PET) za procenu terapijskog odgovora posle šestog ciklusa hemoterapije je vizualizovala kompletno povlaćenje tumorskim mediastinalnih masa. Laboratorijske analize i dalje u referentnim granicama. Pacijentkinja je u kompletnoj remisiji. Javlja se na redovne godišnje kontrole i odlično se oseća.

Slika 2. Kompjuterizovana tomografija abdomena
Figure 2. Computed tomography of abdomen



DISKUSIJA

PMBCL dijagnostikujemo na osnovu anamnestičkih podataka, nalaza bezbolne limfadenopatije ili radiografski utvrđene adenopatije medijastinuma. Sličan bezbolan otok limfnih čvorova mogu uzrokovati toksoplazmoza, infektivna mononukleoza, citomegaloviroza ili leukemija. Radiološki diferencijalno dijagnostički razmatramo rak pluća, sarkoidozu ili TBC. Manji se broj bolesnika otkriva nakon rutinskog nalaza periferne limfocitoze. Ako je adenopatiju potvrdio CT ili PET, neophodna je biopsija limfnog čvora (pod kontrolom kompjuterizovane tomografije ili videoasistiranom torakoskopskom hirurģijom). Definitivna dijagnoza PMBCL se ne može postaviti bez patohistološke i imunohistohemijske potvrde bolesti. Laboratorijske analize: krvna slika, laktatdehidrogenaza (LDH), alkalna fosfataza, pokazatelji jetrinih i bubrežnih funkcija pomažu u stadiranju bolesti. Kod 70% obolelih nalazimo povišene vrednosti LDH^[1]. Biopsija koštane srži se radi za određivanje proširenosti bolesti. Ukoliko se radi o diseminovanoj bolesti, najčešće zahvaćeni ekstranodalni organi su bubrezi, jutra i suprarenalne žlezde. Relapsi se, ukoliko ih ima, dešavaju na bubrezima, jetri i CNSu. Najviše relapsa vidimo u prve dve godine nakon završetka terapije.

Maligne ćelije imunohistohemijski ispoljavaju ekspresiju CD20, CD19, CD22, CD45 i CD79a. Bcl-2 je pozitivan u 80% slučajeva, kod vidimo slabu ekspresiju CD30, CD5, dok su CD10 i CD21 negativni. Procenat ekspresije Ki-67 reflektuje količinu tumorskih ćelija koje kruže i oslobadjaju antigen. Bcl-2 je protein antiapoptoze, neophodan u razvoju i diferencijaciji zdrave B ćelije. Njegova uloga u predviđanju dužine preživljavanja je kontroverzna. Visoke doze bcl-2 se okrivljuju za rezistentnost tumorskih ćelija. Stromalna komponenta je često odsutna kod zahvaćenih limfnih žlezda. Neoplastične ćelije su srednje veličine ili velike, sa bledom citoplazmom i relativno okruglim jedrima^[1,6].

Klinički prognostički faktori uključeni u internacionalni prognostički indeks (IPI) koriste se za procenu ishoda kod bolesnika sa NHL^[7]. Postoje pokušaji modifikacije standardnog IPI kao što su godinama prilagođeni IPI i revidirani (R-IPI)^[8,9]. Navedeni parametri su prognostički validni i primenljivi u kliničkim studijama. Prognostički značaj stadijuma bolesti je dokazan u kliničkim studijama^[9,10]. Međutim, nisu od značaja kod individualizacije terapije jer su oboleli od

PMBCL mladi i imaju tipičnu zahvaćenost medijastinuma. Varijacije u mikroskopskom izgledu ne utiču na dužinu preživljavanja^[11]. Stalni su pokušaji iznalaženja novih morfoloških ili molekularnih markera koji bi imali prognostički značaj. Imunohistohemijski činioci, ekspresija bcl-2, X vezanih inhibitora apoptoze, CDS, FOXP1, PKCbeta, ICAM1, HLA DR, c-FLIP povezuju se sa lošijom prognozom, a ekspresija bcl-6, CO10, LMO2 sa povoljnijim ishodom. Mutacija gena CIITA, koja postoji u oko 40% slučajeva non Hočkinovog medijastinalnog B-limfoma i 15% svih slučajeva Hočkinovog limfoma se takođe prati.

Patohistološki razlikujemo tri morfološke varijante tumora, centroblastičnu, imunoblastičnu i anaplastičnu^[1]. Podela DLBCL na ćelije porekla germinativnog centra (GCB) i profil aktiviranih B ćelija (ABC) ima klinički značaj, jer GCB tip ima značajno bolji ishod, sa petogodišnjim preživljavanjem 60% u odnosu na 35% kod ABC^[1]. Bcl2 je protein antiapoptoze, neophodan u razvoju i diferencijaciji zdrave B ćelije. Visoke doze Bcl2 se okrivljuju za rezistentnost tumorskih ćelija na hemoterapiju. Visok proliferativni indeks, Ki-67 povezan je sa lošijim preživljavanjem i brzim tokom bolesti^[1]. Visok proliferativni indeks čini DLBCL osetljivijim na hemoterapiju. Hans i saradnici su predložili takozvani „Hans classifler“, algoritam baziran na imunohistohemijskoj ekspresiji sledećih markera: CD10, bcl-6 i MUM-1/IRF4^[12]. CD10 i Bcl6 su u pozitivnoj korelaciji sa boljim ishodom a IRF4/MUM1 sa lošijim^[12]. Difuzni B krupnoćelijski limfomi porekla germinativnog centra (GCB) su imunohistohemijski CD10+ (>30% ćelija) ili CD10-, BCL-6+ i IRF4/MUM-1-1^[1]. Svi ostali slučajevi su non-GCB tip. Ovakav pristup omogućava široku praktičnu primenu u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Od izuzetnog značaja je identifikovati one pacijente koji mogu imati koristi od agresivnijeg terapijskog pristupa^[11]. Skoriji radovi su identifikovali PMBCL kao bolest koja na molekularnom nivou zavisi od REL, JAK-STAT, PDL1/PDL2 i nuklearnog faktora k-B (NFKB)^[12,13,14].

Standardna terapija se sastoji od imuno-hemoterapije. U eri terapije R-CHOP protokolom petogodišnje preživljavanje je 60%-65%^[15,16]. Prvi put posle dvadeset godina, postignuto je produženje ukupnog preživljavanja u odnosu na primenu samo hemoterapije, sa 30% na 52%^[1,16]. Bezbednost primene rituksimaba dokazana je na preko 540 000 bolesnika širom sveta. Rituksimab nije sposoban da sam pobedi ovaj tumor, ipak je potrebna pomoć citostatika. Razvijeni hemoterapijski protokoli su pokazali visok stepen izlečenja, kod odraslih i kod dece^[16,17,18]. Lošu prognozu imaju slučajevi sa zahvaćenim susednim visceralnim organima, efuzijom pleure i perikarda i lošim opštim stanjem^[19].

Istraživanja su u toku i stalno se objavljuju rezultati novih studija sa ciljem iznalaženja novih i efikasnijih terapijskih protokola koji će dovesti do duže remisije, produženja ukupnog preživljavanja, manje toksičnosti primenjenih lekova kao i opravdanosti primene zračne terapije kao nastavku lečenja. Etopozid, doxorubicin, ciklofosamid, vinkristin, prednizon i rituksimab (DA-EPOCH-R) protokol daju ohrabrujuće rezultate. Multinacionalna retrospektivna analiza koja je uključila 426 pacijenata, dokazala je superiornost MACOP-B (metotreksat, leukovorin, adriamicin, ciklofosamid, vinkristin, prednizon, bleomicin) i VACOP-B (etopozid, adriamicin, ciklofosamid, vinkristin, prednizon, bleomicin) terapijskog izbora^[5]. U toku su prospektivne studije koje analiziraju korist PET skener pretraga u proceni remisije^[20]. Jedna prospektivna studija je sa odličnim rezultatima tretirala 51 pacijenta sa DA-EPOCH-R i filgrastimom bez zračenja. Njih 97% je ušlo u kompletnu remisiju^[16]. Druga

studija ukazuju na superiornost MACOP-B protokola^[21]. Uloga radioterapije je predmet debata i nema koncenzura u kojim slučajeva treba da se primeni. Puno pacijenata je dobilo dodatnu zračnu terapiju premda njena neophodnost nije jasno preporučena^[16,22]. Optimalan terapijski pristup je definisan podacima prospektivnih studija sa malim brojem pacijenata. Relapsi se dešavaju u više od 20% slučajeva, i agre-

sivniji pristupi terapiji se i dalje razvijaju. Naša pacijentkinja je ušla u kompletnu remisiju na primenjenu imunohemoterapiju bez dodatnog zračne terapije. Praćenje PET skenerom se čini najracionalnijim pristupom. Skorija istraživanja koja rasvetljavaju molekularne mehanizme PMBCL mogu ići u prilog razvoja ciljane terapije na tom nivou.

LITERATURA

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffa ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (Eds): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition). IARC: Lyon 2017.
2. Bhatt VR, Mourya R, Shrestha R, Armitage JO. Primary mediastinal large Bcell lymphoma. *Cancer Treat Rev.* 2015;41:476-85.
3. Traverse-Glehen AL, Verney A, Gazzo S, et al. Splenic diffuse red pulp lymphoma has a distinct pattern of somatic mutations amongst B-cell malignancies. *Leuk Lymphoma.* 2017;58:666-75.
4. Isaacson PG, Norton AJ, Addis BJ. The human thymus contains a novel population of B lymphocytes. *Lancet.* 1987;2:1488-1491.
5. Zinzani PL, Martelli M, Poletti V, et al. Practice guidelines for the management of extranodal non-Hodgkin's lymphomas of adult non-immunodeficient patients. Part I: primary lung and mediastinal lymphomas. A project of the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica.* 2008;93:1364-71.
6. Pileri SA, Gaidano G, Zinzani PL, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma: high frequency of BCL-6 mutations and consistent expression of the transcription factors OCT-2, BOB.1, and PU.1 in the absence of immunoglobulins. *Am J Pathol.* 2003;162:243-53.
7. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993; 329:987-94.
8. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (RIPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with RCHOP. *Blood.* 2007;109(5): 1857-61.
9. Hamlin PA, Zelcnetz AD, Kewalramani T, et al. Age-adjusted International Prognostic Index predicts autologous stem cell transplantation outcome for patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2003;102:1989-96.
10. Shipp MA. Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: who has 'high-risk' disease) *Blood.* 1994;83:1165-71.
11. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood.* 2004;103:275-282.
12. Green MR, Monti S, Rodig SJ, et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood.* 2010;116:3268-3277.
13. Weniger MA, Gesk S, Ehrlich S, et al. Gains of REL in primary mediastinal B-cell lymphoma coincide with nuclear accumulation of REL protein. *Genes Chromosomes Cancer.* 2007;46(4):406-415.
14. Twa DD, Chan FC, Ben-Neriah S, et al. Genomic rearrangements involving programmed death ligands are recurrent in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood.* 2014;123:2062-2065.
15. Sehn LH, Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood.* 2015;125:22-32.
16. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2013;368:1408-16.
17. Minard-Colin V, Brugleres L, Reiter A, et al. Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents: Progress Through Effective Collaboration, Current Knowledge, and Challenges Ahead. *J Clin Oncol.* 2015;33:2963-74.
18. Woessmann W, Lisfeld J, Burkhardt B. NFIL-BFM Study Group. Therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2013;369(3):282-283.
19. Aoki T, Izutsu K, Suzuki R, et al. Prognostic significance of pleural or pericardial effusion and the implication of optimal treatment in primary mediastinal large B-cell lymphoma: a multicenter retrospective study in Japan. *Haematologica.* 2014; 99:1817-25.
20. Ceriani L, Martelli M, Zinzani PL, et al. Utility of baseline 18FDG-PET/CT functional parameters in defining prognosis of primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma. *Blood.* 2015;126:950-956.
21. Zinzani PL, Martelli M, Magagnoli M, et al. Treatment and clinical management of primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: MACOP-B regimen and mediastinal radiotherapy monitored by Gallium scan in 50 patients. *Blood.* 1999;94(10):3289-3293.
22. Savage KJ, Al-Rajhi N, Voss N, et al. Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience. *Ann Oncol.* 2006;17(1):123-130.

UPUTSTVO AUTORIMA

OPŠTA UPUTSTVA

- Word
- latinica
- Times New Roman
- 12 pt
- sve margine 2,5 cm
- stranica A4
- levo poravnanje
- uvlačenje pasusa 10 mm
- literatura u tekstu u zagradama [...]

PRVA STRANICA

- Naslov rada bez skraćenica
- Puna imena i prezimena autora
- Zvaničan naziv ustanova, mesto, država
- Kontakt-adresa, telefon, e-mail

POSEBNA STRANICA

Kratak sadržaj (100-250 reči)

Originalan rad:

- Uvod
- Cilj rada
- Metode rada
- Rezultati
- Zaključak
- Ključne reči (3-6)

Prikaz bolesnika:

- Uvod
- Prikaz bolesnika
- Zaključak
- Ključne reči (3-6)

Ostali tipovi radova:

nema segmenata

TEKST RADA

Originalan rad (do 5.000 reči):

- Uvod
- Cilj rada
- Metode rada
- Rezultati
- Diskusija
- Zaključak
- (Zahvalnica)
- Literatura (Vankuverski stil)

Prikaz bolesnika (do 3.000 reči):

- Uvod
- Prikaz bolesnika
- Diskusija
- (Zahvalnica)
- Literatura (Vankuverski stil)

Pregled literature, saopštenje, rad iz istorije medicine, rad za "Jezik medicine"

(do 5.000 reči):

- Uvod
- Odgovarajući podnaslovi
- Zaključak
- (Zahvalnica)
- Literatura (Vankuverski stil, pet autocitata)

POSEBNA STRANICA

- Naslov rada na engleskom
- Puna imena i prezimena autora
- Zvaničan naziv ustanova na engleskom, mesto, država

POSEBNA STRANICA

- Summary (100-250 words)
- *Original article:*
- Introduction
- Objective
- Methods
- Results
- Conclusion
- Keywords (3-6)

Case report:

- Introduction
- Case outline
- Conclusion
- Keywords (3-6)

Articles for other columns:

- nema segmenata

PRILOZI

Tabele (Word):

- Tabela 1. (srpski)
- Table 1. (English)

Grafikoni (Excel, link u Word):

- Grafikon 1. (srpski)
- Graph 1. (English)

Slike (original, skenirano)

- Slika 1. (srpski)
- Figure 1 (English)

Sheme (CorelDraw ili Adobe Illustrator)

- Shema 1. (srpski)
- Scheme 1. (English)

OSTALO

- skraćenice u latinici podvući
- decimalni brojevi u srpskom tekstu sa zarezom, u engleskom i prilozima sa tačkom
- jedinice SI

Opšta uputstva. Tekst rada kucati u programu za obradu teksta *Word*, latinicom (*Serbian Latin* kodni raspored), sa dvostrukim proredom, isključivo fontom *Times New Roman* i veličinom slova 12 tačkaka (12 pt). Sve margine podesiti na 25 mm, veličinu stranice na format A4, a tekst kucati s levim poravnanjem i uvlačenjem svakog pasusa za 10 mm, bez deljenja reči (hifenacije). Ne koristiti tabulatore i uzastopne prazne karaktere (spejsove) radi poravnanja teksta, već alatke za kontrolu poravnanja na lenjiru i *Toolbars*. Posle svakog znaka interpunkcije staviti samo jedan prazan karakter. Ako se u tekstu koriste specijalni znaci (simboli), koristiti font *Symbol*. Podaci o korišćenoj literaturi u tekstu označavaju se arapskim brojevima u uglastim zagradama - npr. [1, 2], i to onim redosledom kojim se pojavljuju u tekstu. Stranice numerisati redom u okviru donje margine, počev od naslovne strane.

Koristiti kratke i jasne rečenice. Prevod pojmova iz strane literature treba da bude u duhu srpskog jezika. Sve strane reči ili sintagme za koje postoji odgovarajuće ime u našem jeziku zameniti tim nazivom. Za nazive lekova koristiti isključivo generička imena. Uređaji (aparati) se označavaju fabričkim nazivima, a ime i mesto proizvođača treba navesti u oblim zagradama. Ukoliko se u tekstu koriste oznake koje su spoj slova i brojeva, precizno napisati broj koji se javlja kao eksponent ili kao indeks (npr. ⁹⁹Tc, IL-6, O₂, B₁₂, CD8).

Ukoliko je rad deo magistarske teze, odnosno doktorske disertacije, ili je urađen u okviru naučnog projekta, to treba posebno naznačiti u napomeni na kraju teksta. Takođe, ukoliko je rad prethodno saopšten na nekom stručnom sastanku, navesti zvaničan naziv skupa, mesto i vreme održavanja.

Rukopis rada dostaviti odštampan jednostrano na beloj hartiji formata A4 u tri primerka. S obzirom na to da se rad kuca latinicom, a članak u časopisu štampa ćirilicom, važno je da se u jednom primerku rukopisa koji se predaje za štampu crvenom olovkom podvuku reči (frazе, nazivi, skraćenice itd.) koje će ostati u latinici (npr. jedinice mera, nazivi lekova, hemijske formule, skraćenice koje potiču od stranih izraza i slično).

Klinička istraživanja. Klinička istraživanja se definišu kao istraživanja koja se odnose na ispitanike obuhvaćene jednom zdravstvenom intervencijom ili više njih, radi ispitivanja uticaja na zdravstveni ishod. Registarski broj istraživanja treba da se navede u poslednjem redu Kratkog sadržaja.

Etička saglasnost. Rukopisi o humanim medicinskim istraživanjima ili istorijama bolesti pacijenata treba da sadrže izjavu u vidu pisanog pristanka ispitivanih osoba u skladu s Helsinškom deklaracijom, odobrenje lokalnog etičkog odbora da se istraživanje može izvesti i da je ono u skladu s pravnim standardima. Eksperimentalna istraživanja na humanom materijalu i ispitivanja vršena na životinjama treba da sadrže izjavu etičkog odbora institucije i treba da su u saglasnosti s lokalnim pravnim standardima.

Izjava o sukobu interesa. Uz rukopis se prilaže izjava svih autora kojom se izjašnjavaju o svakom mogućem interesu ili izjava da nemaju sukob interesa. Za dodatne informacije o različitim vrstama sukoba interesa videti na internet stranici Svetskog udruženja urednika medicinskih časopisa (*World Association of Medical Editors - WAME*; <http://www.wame.org>) pod "Politika izjave o sukobu interesa".

Autorstvo. Sve osobe koje su navedene kao autori rada treba da se kvalifikuju za autorstvo. Svaki autor treba da je učestvovao dovoljno u radu na rukopisu kako bi mogao da preuzme odgovornost za celokupan tekst i rezultate iznesene u radu. Autorstvo se zasniva samo na: bitnom doprinosu koncepciji rada, dobijanju rezultata ili analizi i tumačenju rezultata; planiranju rukopisa ili njegovoj kritičkoj reviziji od znatnog intelektualnog značaja; u završnom doterivanju verzije rukopisa koji se priprema za štampanje.

Autori treba da prilože opis doprinosa u rukopisu za svakog koautora pojedinačno. Finansiranje, sakupljanje podataka ili generalno nadgledanje istraživačke grupe sami po sebi ne mogu opravdati autorstvo. Svi drugi koji su doprineli izradi rada, a koji nisu autori rukopisa, trebalo bi da budu navedeni u zahvalnici s opisom njihovog rada, naravno, uz pisani pristanak.

Naslovna strana. Na posebnoj, prvoj stranici rukopisa treba navesti sledeće: naslov rada bez skraćenica; puna imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima; zvaničan naziv ustanova u kojima autori rade, mesto i državu (redosledom koji odgovara indeksiranim brojevima autora); na dnu stranice navesti

ime i prezime, adresu za kontakt, broj telefona, faksa i *e-mail* adresu autora zaduženog za korespondenciju.

Kratak sadržaj. Uz originalni rad, saopštenje, pregled literature, prikaz bolesnika, rad iz istorije medicine, rad za rubriku "Jezik medicine" i rad za praksu, na posebnoj stranici treba priložiti kratak sadržaj rada obima 100-250 reči. Za originale radove kratak sadržaj treba da ima sledeću strukturu: Uvod, Cilj rada, Metode rada, Rezultati, Zaključak; svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči. Navesti najvažnije rezultate (numeričke vrednosti) statističke analize i nivo značajnosti. Za prikaze bolesnika kratak sadržaj treba da ima sledeće: Uvod, Prikaz bolesnika, Zaključak; segmente takođe pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči. Za ostale tipove radova kratak sadržaj nema posebnu strukturu.

Ključne reči. U Ključnim rečima ne treba da se ponavljaju reči iz naslova, a treba da budu relevantne ili opisne. Ispod kratkog sadržaja navesti ključne reči (od tri do šest). U izboru ključnih reči koristiti *Medical Subject Headings - MeSH* (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>).

Prevod na engleski jezik. Na posebnoj stranici priložiti naslov rada na engleskom jeziku, puna imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima, zvaničan naziv ustanova na engleskom jeziku, mesto i državu. Na sledećoj posebnoj stranici priložiti sažetak na engleskom jeziku (*Summary*) sa ključnim rečima (*Keywords*), i to za radove u kojima je obavezan kratak sadržaj na srpskom jeziku, koji treba da ima 100-250 reči. Za originalne radove (*Original articles*) sažetak na engleskom treba da ima sledeću strukturu: *Introduction, Objective, Methods, Results, Conclusion*; svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči. Za prikaze bolesnika (*Case reports*) sažetak na engleskom treba da sadrži sledeće: *Introduction, Case outline, Conclusion*; segmente takođe pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči. Prevesti nazive tabela, grafikona, slika, shema, celokupni srpski tekst u njima i legendu.

Treba se pridržavati jezičkog standarda *BritishEnglish*. Radovi koji se u celini dostave na engleskom jeziku imaju prioritet u objavljivanju.

Struktura rada. Svi podnaslovi se pišu velikim slovima i boldovano. Originalni rad treba da ima sledeće podnaslove: Uvod, Cilj rada, Metode rada, Rezultati, Diskusija, Zaključak, Literatura. Pregled literature čine: Uvod, odgovarajući podnaslovi, Zaključak, Literatura. Autor preglednog rada mora da navede bar pet autocitata (reference u kojima je bio prvi autor ili koautor rada) radova publikovanih u časopisima sa recenzijom. Koautori, ukoliko ih ima, moraju da navedu bar jedan autocitat radova takođe publikovanih u časopisima sa recenzijom. Prikaz bolesnika čine: Uvod, Prikaz bolesnika, Diskusija, Literatura. Ne treba koristiti imena bolesnika ili inicijale, brojeve istorije bolesti, naročito u ilustracijama. Prikazi bolesnika ne smeju imati više od sedam autora.

Skraćenice. Koristiti samo kada je neophodno, i to za veoma dugačke nazive hemijskih jedinjenja, odnosno nazive koji su kao skraćenice već prepoznatljivi (standardne skraćenice, kao npr. DNK, sida, HIV, ATP). Za svaku skraćenicu pun termin treba navesti pri prvom navođenju u tekstu, sem ako nije standardna jedinica mere. Ne koristiti skraćenice u naslovu. Izbegavati korišćenje skraćenica u kratkom sadržaju, ali ako su neophodne, svaku skraćenicu ponovo objasniti pri prvom navođenju u tekstu.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

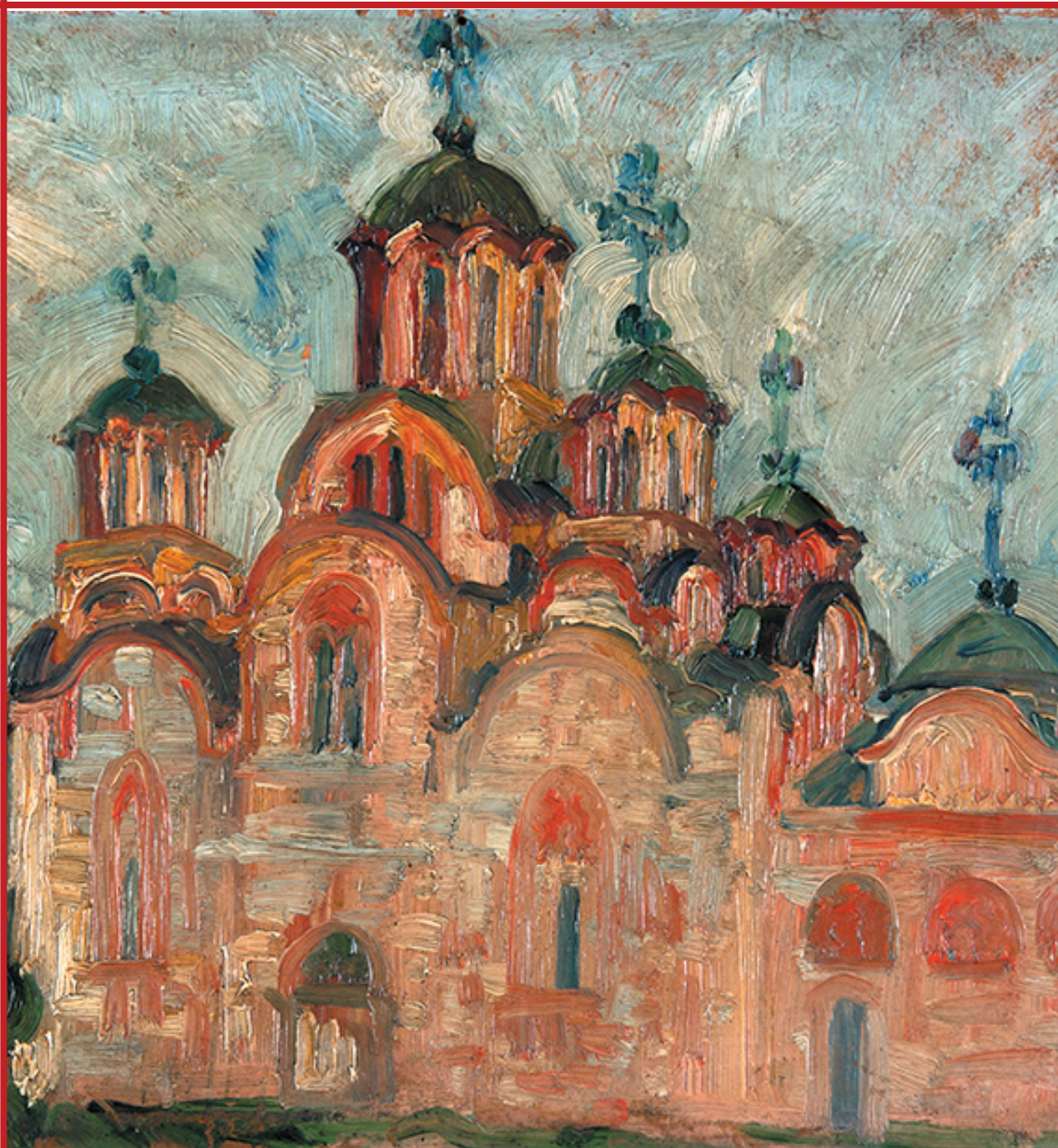
Prorpatno pismo. Uz rukopis obavezno priložiti:

- Odobrenje etičkog komiteta ustanove u kojoj je zapošljen autor rada,
- Odobrenje uprave ustanove u kojoj je zapošljen autor,
- Svojeručni potpisi autora i koautora, i izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu, te izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi autori koji ispunjavaju merila autorstva. Takođe je potrebno dostaviti kopije svih dozvola za: reprodukovanje prethodno objavljenog materijala, upotrebu ilustracija i objavljivanje informacija o poznatim ljudima ili imenovanje ljudi koji su doprineli izradi rada.

Napomena. Rad koji ne ispunjava uslove ovog uputstva ne može biti upućen na recenziju i biće vraćen autorima da ga dopune i isprave. Pridržavanjem uputstva za pisanje rada za *Praxis medica* znatno će se skratiti vreme celokupnog procesa do objavljivanja rada u časopisu, što će pozitivno uticati na kvalitet i redovnost izlaženja svezaka.

e-mail: praxismedica@med.pr.ac.rs

Internet adresa: <http://med.pr.ac.rs>



Gračanica, Nadežda Petrović, 1913. godine

